

الحرائك الدوائية (1)



28/02/2018

د. سفير حبيب

01

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم *

مرحباً بكم في أولى محاضرات النظري لمادة علم الأدوية والتي سنتناول فيها مقدمة عن هذه المادة الجميلة ومن ثم سنتحدث عن بحث الحرائك الدوائية ونتعمق في أول مرحلة منه....

الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	الحرائك الدوائية
5	طرق إعطاء الدواء
6	مفهوم الامتصاص
8	طرق الامتصاص
10	العوامل المؤثرة على الامتصاص
12	تأثير PH على الامتصاص
15	العوامل الفيزيائية المؤثرة على الامتصاص
15	معالم الحرائك الدوائية
17	التوافر الحيوي
21	أوفر فيو

مقدمة المادة (للاطلاع)

- علم الأدوية: هو العلم الذي يدرس كل ما يتعلق بالدواء (تأثير الدواء والجسم الحي، كيفية تصميم الأدوية، الخصائص العلاجية والتطبيقات الطبية والآثار الجانبية للعقاقير الطبية... إلخ).
- على مدى المحاضرات الأولى سندرس فرعين هامين في علم الأدوية هما الحرائك الدوائية والتأثيرات الدوائية، ثم سننتقل لدراسة أصناف معينة من الأدوية.
- كمفهوم مبسط جداً:
- الحرائك الدوائية: هي الأفعال التي يُمارسها الجسم على الدواء.
- التأثيرات الدوائية: هي الأفعال التي يُمارسها الدواء على الجسم.
- في هذه المحاضرة سنغوص في جزء من بحث الحرائك الدوائية، فلنبداً * _

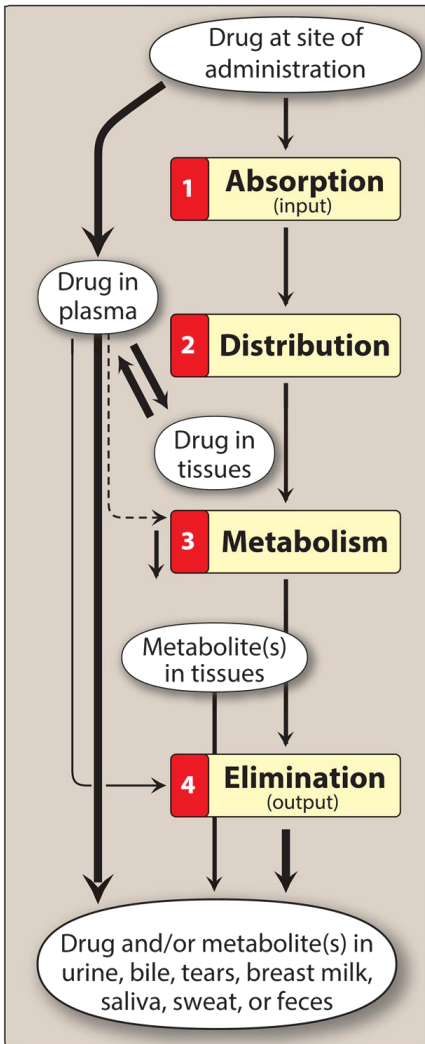
Pharmacokinetics الحرائك الدوائية

التعريف

- علم الحرائك الدوائية: هو العلم الذي يدرس حركة أو مصير الدواء في العضوية من لحظة دخوله الجسم (الإعطاء) وحتى لحظة التخلص منه بطرق الإطراح المختلفة.
- فهو العلم الذي يدرس تأثير العضوية على الدواء (ماذا تفعل العضوية بالدواء).
- له أربع مراحل:

- الامتصاص Absorption
- توزع الدواء في العضوية Distribution
- الاستقلاب Metabolism
- الإطراح Elimination

هذه المراحل الأربع هي مراحل متداخلة أي ليست متتالية زمانياً.



سنتكلم لمحة موجزة عن هذه المراحل الأربعة لأخذ فكرة شاملة عن الحرائك الدوائية وبعض الملاحظات، ومن ثم نخوض بتفاصيل كل مرحلة على حدة....

لمحة عن مراحل الحرائك الدوائية

1. امتصاص الدواء *Absorption*:

- هو انتقال الدواء من مكان الإعطاء إلى الدوران الدموي العام.

2. توزع أو انتشار الدواء في العضوية *Distribution*:

- انتقال الدواء من الدوران الدموي العام وانتشاره إلى النسيج والأعضاء المختلفة.
- فالهدف من إعطاء الدواء هو وصوله إلى مكان التأثير.

أمثلة:

- ✓ اجتياز الحاجز الوعائي الدماغي والوصول للسحايا في التهاب السحايا.
- ✓ خافضات الضغط منها ما يعمل على الكلية كمدّر بولي، ومنها ما يعمل على الأوعية كموسّع.
- ✓ أدوية القلب منها ما يؤثر على مستقبلات بيتا 1 والكثير غيرها.

3. استقلاب الدواء *Metabolism*:

- هي كل التفاعلات الحيوية التي يخضع لها الدواء في العضوية.
- عادة تتم بصورة أساسية في **الكبد**، وهو العضو الرئيسي المسؤول عن الاستقلاب في الجسم؛ وبالطبع يمكن أن تحدث في أماكن أخرى ولكن المكان الأساسي هو الكبد.

4. الإطراح *Elimination*:

- هو كل التطورات أو التفاعلات (الفاعلة أو المنفعلة) التي تسمح للعضوية بالتخلص من الأدوية أو مستقلاباتها.

أثناء عملية الاستقلاب قد يتحول الدواء إلى شكل آخر نسميه **مُستقلب metabolite**، وتقوم العضوية بالتخلص منه أيضاً.

- العضو الرئيسي للإطراح هو **الكلية** عبر البول، وكذلك يتم الإطراح بواسطة الكبد عبر الصفراء، بالإضافة لأعضاء أخرى.

الأهداف

❖ تهدف المعالجة الدوائية إلى: **الوقاية من الأمراض، معالجتها، وضبطها.**

← الضبط يكون بتخفيف الأعراض والسيطرة على المرض كما في الأمراض المزمنة غير القابلة للعلاج.

❖ هناك شرطان لفعالية أي دواء مستخدم:

1. وصوله إلى الأنسجة المستهدفة (مكان التأثير).

2. وصوله بجرعات كافية.

← فلا يكفي مجرد وصول الدواء إلى الدوران أو مجرد وصوله إلى مكان تأثيره بتركيز غير كافٍ.

RB Clinical

حالة تسبب تأثير سلبي:

- بعض الأدوية كالمضادات الحيوية قد تصل إلى مكان تأثيرها بتركيز معين ولكنه غير كافٍ للحصول على التأثير الدوائي المطلوب.
- وبهذه الحالة قد يؤدي إلى تأثير سلبي، فعدم وصولها إلى تركيز مناسب للإبادة الجراثيم وإيقاف نموها يعد بمثابة منحها فرصة والسماح لها بتشكيل سلالات مقاومة لهذه الصادات.

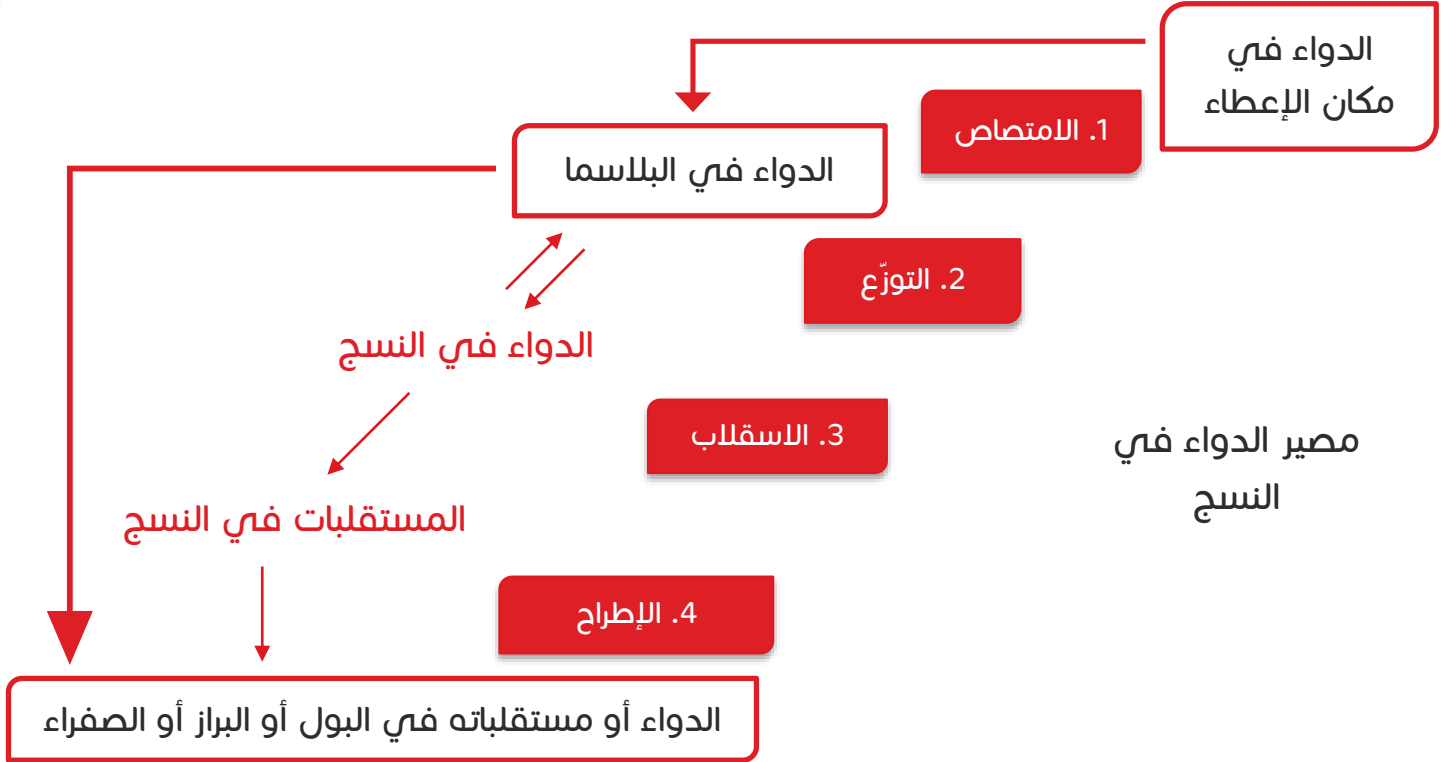
ملاحظات

- ذكرنا سابقاً أنّ مراحل الحرائك الدوائية الأربعة هي مراحل متداخلة أي ليست متتالية زمانياً.
- بعد وصول الدواء إلى **الدوران الدموي** في مرحلة **الامتصاص**، يقوم القلب بضخّ الدم إلى جميع النسيج والأعضاء بنفس الوقت:

- قسم يصل إلى **الكبد** فتبدأ عملية **الاستقلاب**.
- قسم يصل إلى **الكلية** فتبدأ عملية **الإطراح**.

← وهذه عملياً ثلاث مراحل تحدث معاً وبنفس الوقت (الاستقلاب، والإطراح، ووصول الدواء للدوران) أي أنّها مراحل متداخلة كما ذكرنا.

- وهناك مراحل استقلابية قد **تبدأ قبل** نهاية الامتصاص، أي أنّ قسم من الدواء قد يكون قد تمّ استقلابه والتخلّص منه وذلك حتى قبل انتهاء عملية الامتصاص.



- هناك بعض الكتب تجمع مرحلتي الاستقلاب والإخراج في مرحلة واحدة تُسمى التصفية Clearance.
- وذلك لأنّ الهدف في كليهما هو التخلص من الدواء كونه جسم غريب بنظر العضوية تحاول التخلص منه بوسائل مختلفة منها تحويله إلى مركب أقل سميّة بدايةً (الاستقلاب)، وبعدها إخراجها (في البول، الصفراء....).

سنحدث لعدة مختصرة جداً عن طرق إعطاء الدواء قبل أن نبدأ بدراسة مرحلة الامتصاص، مع العلم أن طرق إعطاء الدواء تبدرنا فيها في الفصل الأول والثاني من الكتاب....

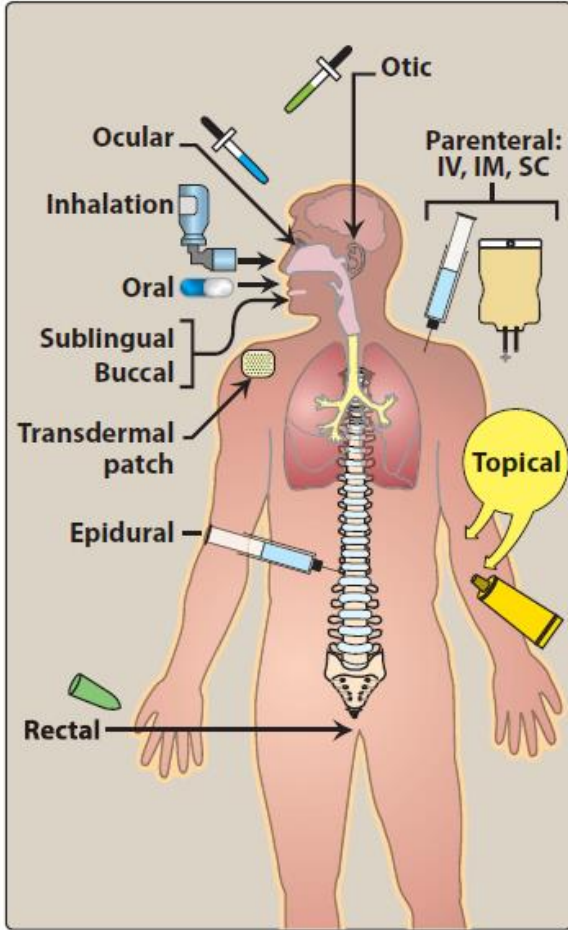
طرق إعطاء الدواء

طرق عامّة:

- ✓ هي الطرق التي تؤدي إلى وصول الدواء إلى **الدوران العام** لتعطي تأثير عام.
- ✓ يندرج فيها:

1. الطريق الخلالي:

أمثلتها: الحقن العضلي IM، تحت الجلد SC، الوريدي IV، ضمن الشريان IA (حالة خاصّة)، ضمن أجواف القلب مباشرة IC (حالة نادرة).



2. طريق الفم:

قد يُصنّف طريق تحت اللساني ضمن الفموي أو يُصنّف لوحده (كون الامتصاص يتم تحت اللسان وليس في الأمعاء).

3. طريق الشرج:

قد يكون:

- ← طريق موضعي: كريمات أو مراهم.
- ← طريق عام: أدوية تمتص عبر مخاطية المستقيم إلى الدوران العام، وهو طريق امتصاص سريع.

4. طريق الرئة:

الاستنشاق لمواد على شكل غازات أو سوائل طيّارة.

طرق موضعية:

✓ تطبيق **موضعي** يهدف إلى وصول الدواء إلى **مكان محدد**.

✓ مثلاً تطبيق الدواء على الجلد، المخاطيات (الأذن، العين، الأنف، الشرج، المهبل.....)، أو الحقن للتأثير الموضعي (المفاصل، الجنب.....)، التخدير الموضعي، والحقن ضمن القناة الشوكية.

بعد هذه المقدمات الجميلة التي أخذنا من خلالها لمحة كاملة عن بحث الحرائك الدوائية، نبدأ الآن بالتحدث عن كل مرحلة من مراحل الحرائك الدوائية على حدة، في هذه المحاضرة سنتكلم عن مرحلة الامتصاص أما في المحاضرات التالية نكمل باقي المراحل...

الامتصاص الدوائي Drug Absorption

كما ذكرنا، الامتصاص الدوائي هو نقل الدواء من مكان الإعطاء إلى الدوران الدموي العام.

مفهوم الامتصاص

- ليتم امتصاص الدواء، **يجب على الدواء اجتياز الحواجز** التي تفصله من مكان إعطائه إلى الدوران العام.

- استعمال الدواء **بالطرق الخلالية** يؤدي في معظم الحالات إلى مرور الدواء إلى الدم **كلياً** (بالطريق الوريدي IV لا يوجد حاجز لذا يصل الدواء كاملاً) **وبسرعة**.
- وتختلف الحواجز التي يجب على الدواء أن يعبرها باختلاف طريق الإعطاء:
 - مثلاً: إعطاء دواء عن طريق الحقن العضلي، يُمتص الدواء عن طريق الشعيرات الدموية (بالنسبة للجزيئات الصغيرة)، والأوعية اللمفاوية (بالنسبة للجزيئات الكبيرة).
 - مثال آخر عند إعطاء دواء عن طريق الفم، يجب على الدواء أن ينحل بالعصارة الهضمية بدايةً ثم يعبر الظهارة الهضمية ليصل للدوران الدموي العام.
- مما سبق يبرز لدينا مفهوم جديد وهو زمن الامتصاص.
- **زمن الامتصاص:** هو الزمن الفاصل بين تطبيق الدواء ووصوله إلى الدم الوريدي المحيطي (أي حتى يجتاز الحواجز الفاصلة بين مكان الإعطاء والدوران الدموي)، وهذه الفترة قد تترافق مع حوادث استقلابية بمستوى الأمعاء والكبد والرئتين.
- خلايا الأمعاء قد تحوي إنزيمات ستروكروم P450 التي تبدأ باستقلاب بعض الأدوية عندما تمر من خلالها، فنلاحظ حتى قبل نهاية عملية الامتصاص بدأت عملية الاستقلاب (معلومة سابقة).
- ونتيجة لكل ما سبق **يحدث ضياع جزء من مادة الدواء** عندما يمر الدواء عبر الحواجز المختلفة. سنتحدث عن الحاجز الهضمي كمثال هام وطرق الإعطاء المختلفة التي تمر عبره....

الحاجز الهضمي

طريق تحت اللسان:

- يمر فيه الدواء مباشرةً إلى الدوران الدموي عبر مخاطية الفم ويتجنب الاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي (سنشرحه لاحقاً)، وهذا العبور سريع ويستعمل كطريق إسعافي.
- القليل من الأدوية تستعمل عبر هذا الطريق، كالنيتروجليسرين Nitroglycerine (موسع وعائي يُستخدم بحالات الذبحة الصدرية) الذي يعطي تأثيره خلال 1-2 دقيقة.

العبور المعدي:

- تعبره الأدوية ذات التفاعل الحمضي الضعيف¹.

¹ للفهم: معظم الأدوية هي إما حموض ضعيفة أو قلوويات ضعيفة، الحموض الضعيفة تُمتص أفضل في البيئات الحمضية كالمعدة، أما القلوويات فُتُمتص أفضل في البيئات القلوية، وبالطبع لهذا المفهوم تفسير كيميائي نذكره لاحقاً

- من أمثلته: الأسبرين Aspirin (مسكن ألم وخافض حرارة ومانع تخثر)، والباراسيتامول Paracetamol (مسكن ألم وخافض حرارة).

العبور المعوي:

- **تعبره غالبية الأدوية،** لكن هناك بعض الأدوية صعبة الامتصاص كالأمينوزيدات Aminoizides (صادات حيوية).
- يمكن للدواء الذي يعبر المخاطية المعوية أن يخضع لتفاعلات استقلابية أولية وضياع جزء من الدواء.

العبور الشرجي:

- طريق الإعطاء عبر الشرج طريق فعال وسريع.
- يخضع جزئياً للعبور الكبدي الأولي (حيث أن العود الوريدي للشرح يكون إلى الدورانين البابي والجهازي تقريباً بنسبة 50٪ لكل منهما).

طرق الامتصاص

كما ذكرنا، يجب على الدواء أن يجتاز الحاجز الذي يفصله عن الدوران العام، ولهذا العبور (الامتصاص) عدة آليات أو طرق.

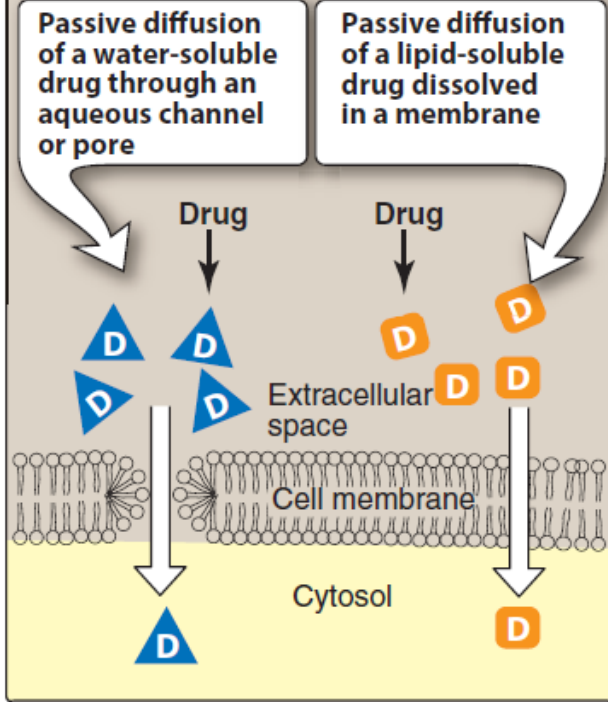
يتم انتقال الدواء من السبيل المعدي المعوي بعدة آليات هي:

- النقل المنفعل Passive Diffusion
 - النقل الفعال Active Diffusion
 - الانتشار الميسر Facilitated Diffusion
 - البلعمة (الالتقام الخلوي) Phagocytosis
- وستتوسع في النقل الفعال والمنفعل...

النقل المنفعل Passive diffusion:

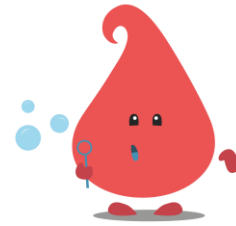
- وهو الطريق الرئيسي والاعتيادي، حيث أن معظم الأدوية تدخل بهذه الطريقة.
- يعتمد على مدروج التركيز على جانبي الغشاء، ولا يستهلك طاقة.
- لا يحتاج لنواقل، غير نوعي، ولا يوجد منافسة وغير قابل للإشباع not saturable.
- **الدواء المنحل بالدسم** يتحرك بسهولة عبر الغشاء الخلوي، أما **الدواء المنحل بالماء** فيعبر عن طريق القنوات المائية aqueous channel أو مسام pore (إن كان وزنه الجزيئي صغيراً) أو نواقل (وهذا نقل فعال، إن كان وزنه الجزيئي كبيراً).

1 Passive diffusion

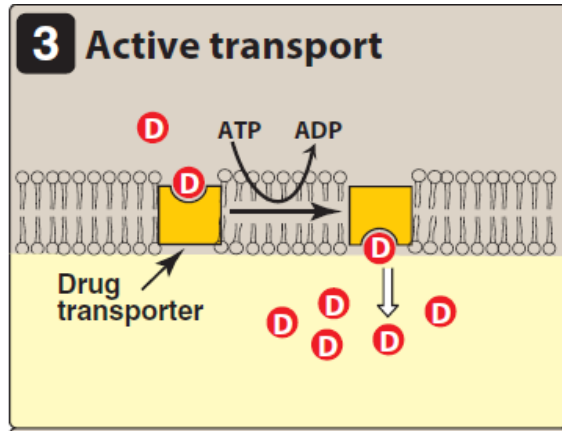


لذلك فإن الذوبانية في الدسم هي من تحدد معدل الانتشار بالنقل المنفعل بينما يكون الوزن الجزيئي أقل أهمية.

الصورة المجاورة توضح النقل المنفعل، لاحظ: الدواء ينتقل من التركيز الأعلى إلى التركيز الأصغر. الدواء المنحل في الدسم يستطيع عبور الغشاء الخلوي. الدواء المنحل بالماء لا يستطيع عبور الغشاء الخلوي وإنما يعبر عبر مسام مائية (إذا كان وزنه الجزيئي صغير).



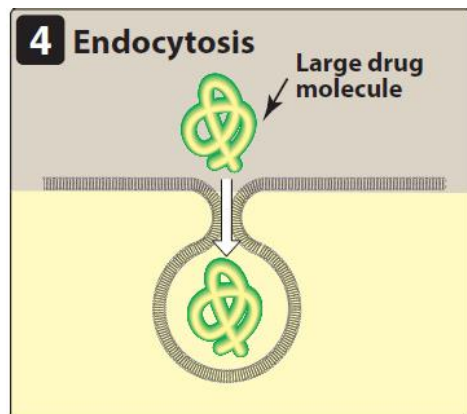
النقل الفعال Active diffusion:



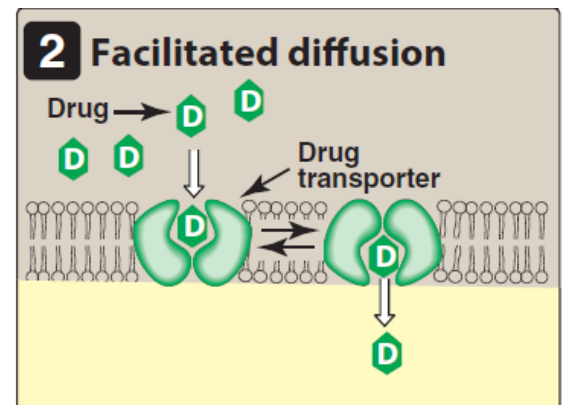
يتطلب وجود نواقل خاصة transporter، ونوعي.
ينتقل الدواء عكس مدرج التركيز.
يحتاج للطاقة ATP، وقابل للإشباع (إشباع النواقل، لأن النواقل عددها محدود وتحتاج طاقة قد تكون محدودة).
توجد منافسة بواسطة مواد أخرى.

الصورة المجاورة توضح النقل الفعال، لاحظ أن الدواء ينتقل من التركيز المنخفض إلى التركيز المرتفع ولاحظ وجود نواقل للدواء.

للاطلاع:



النقل المُيسر: يشبه النقل المنفعل ولكن يتواسطه نواقل لذا يكون قابلاً للإشباع. الالتقام تُستخدم لنقل الجزيئات الكبيرة.



جدول من كابلان للمقارنة بين أنواع النقل:

الآلية	اتجاه النقل	الطاقة	الناقل	قابل الإشباع ²
النقل المنفعل	حسب مدروج التركيز	لا يستهلك	لا يوجد	غير قابل للإشباع
النقل الميسر	حسب مدروج التركيز	لا يستهلك	يوجد	قابل للإشباع
النقل الفاعل	عكس مدروج التركيز	يستهلك طاقة	يوجد	قابل للإشباع

العوامل المؤثرة في امتصاص الدواء

يتأثر امتصاص الدواء بعوامل متعددة؛ وتنقسم إلى مجموعتين، تتعلق الأولى بخصائص الدواء، بينما تتعلق الثانية بالمريض.

خصائص الدواء

1. الصفات الفيزيائية والكيميائية للدواء (pK_a).
2. ذوبانية الدواء (في الدسم أو الماء): كما نعلم أن الأغشية الخلوية مكونة من فسفوليبيدات، فالأدوية الذوابة في الدسم تعبرها بسهولة على عكس الأدوية المنحلة في الماء.
3. شكل وحجم المركب الدوائي: يعبر الدواء صغير الوزن الجزيئي بسهولة أكبر من ذو الحجم الكبير.
4. الشكل الصيدلاني.

كما تتعلق سرعة وكمية الامتصاص بطريقة إعطاء الدواء:

- ✚ يكون الامتصاص كاملاً عند إعطاء الدواء وريدياً:
 - فعالية امتصاص كاملة، لا ضياع، 100% من الدواء يصل للدوران.
 - وهي طريقة سريعة، زمن امتصاص فيها صفر تقريباً.
- ✚ طرق الإعطاء الأخرى (حقن عضلي، حقن تحت الجلد، تحت اللسان، فموي، عن طريق الشرج):
 - توجد نسبة ضياع.
 - تطلب زمن امتصاص (سواء قصير أو طويل) وذلك يعود لمكان الامتصاص وشكل الدواء.

² للاطلاع: قابلية الإشباع Saturable: عند أنواع النقل التي تطلب بروتين ناقل، قد تُشبع هذه النواقل (أي تعمل جميعها ولا يبقى نواقل فارغة لنقل المادة) فتتوقف عملية النقل لمدة معينة بينما تفرغ بعض النواقل لاستئناف النقل.

³ قال الدكتور pK_a هي درجة حموضة المادة الصلبة، لسهولة الفهم نعرف pK_a (من كابلان): pK_a هي درجة الحموضة ph التي يكون عندها 50% من المركب مؤين و50% غير مؤين (نتوسع فيها لاحقاً في هذه المحاضرة).

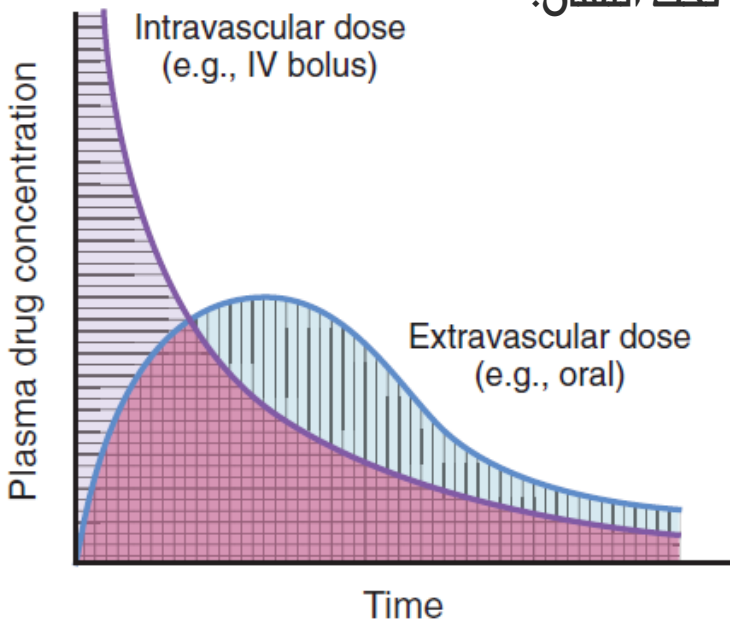
- زمن الامتصاص: حوالي الدقيقة الواحدة عن طريق تحت اللسان، و10 أو 20 أو 30 دقيقة عن طريق العضل.

1. مثال حول علاقة الدواء بطريقة الإعطاء:

- يتطلب الطريق الفموي بلعاً ذوبان الدواء في السائل المعدي المعوي ومن ثم نفوذه عبر الخلايا الظهارية لمخاطية الأمعاء.

2. مثال حول علاقة الامتصاص بشكل الدواء:

- عند إعطاء دواء عن طريق الفم يجب أن يصبح منحلّاً في العصارة الهاضمة وذلك حتى يصبح قابلاً للامتصاص في المعدة أو الأمعاء أو حتى تحت اللسان.



لاحظ المخطط المجاور:

- ✍ طريق IV: بدء تركيز الدواء في البلازما فوراً من القمة (أعلى تركيز للدواء هو في بداية الزمن، أي عند الحقن)، ومع مرور الزمن يتناقص.
- ✍ الطرق الأخرى: تركيز الدواء عند بدء الزمن تقريباً 0، ومن ثم يبدأ الجسم بامتصاص الدواء حتى يصل الدواء لأعلى تركيز له في البلازما، ثم يبدأ بالتناقص.

عوامل متعلقة بالمريض

1. **درجة حموضة PH المعدة:** وذلك عند الحديث عن دواء يُمتصّ عبر أنبوب الهضم.
2. **الحركات الدوية على مستوى الأنبوب الهضمي والمعدة (سرعة إفراغ المعدة وحركة الأمعاء):** فعندما تكون حركة الأمعاء سريعة يكون زمن الامتصاص قصير، وقد يكون غير كافي لامتصاص الدواء، ممّا يسبّب طرح معظمه مع البراز.
3. **التغذية:**
 - ✍ الأدوية المنحلة بالدهن تمتصّ بسهولة أكبر عند تناول وجبة غنية بالدهن.
 - ✍ هناك أدوية يُفضّل امتصاصها على معدة فارغة، وأخرى مخرّشة لمخاطية المعدة يُفضّل تناولها أثناء أو بعد الوجبة الطعامية، لحماية المعدة من تأثيرها المؤذي.
4. **العمر:** تغيرات فيزيولوجية طبيعية على مستوى الأنبوب الهضمي من حركات وإفرازات.

5. أمراض مرافقة:

هضمية: نقص أو زيادة إفراز HCL، أو سوء الامتصاص أو تغيّرات أخرى في إفرازات العصارات الهاضمة. نأخذ مثال القرحة الهضمية: حيث يعاني المريض من ضياع حمض كلور الماء، فالـ pH لدى المريض منخفض ممّا يؤثّر على تركيز كثير من الأدوية وقد يسبّب تخريبها، وقد لا تنحل هذه الأدوية في الوسط الحمضي الشديد.

قلبية: فمثلاً قصور القلب يؤدي لنقص الوارد الدموي للمعدة.

6. وجود الطعام في المعدة.

تأثير الباهاء pH على امتصاص الدواء

كما ذكرنا، تكون معظم الأدوية على شكل حموض ضعيفة أو أسس ضعيفة⁴.

الحموض الضعيفة (HA⁵) قد تتحول بين شكلين: $HA \leftrightarrow A^- + H^+$

الأسس الضعيفة (BH⁶) قد تتحول بين شكلين: $BH^+ \leftrightarrow B + H^+$

يمر الدواء بسهولة عبر الأغشية الخلوية إذا لم يكن مشحوناً:

في حالة الحمض الضعيف: الجزء غير المشحون (HA)

يعبر الأغشية بينما الجزء المشحون (A⁻) لا يستطيع العبور (الصورة A).

في حالة الأساس الضعيف: الجزء غير المشحون (B)

يعبر الأغشية بينما الجزء المشحون (BH⁺) لا يستطيع العبور (الصورة B).

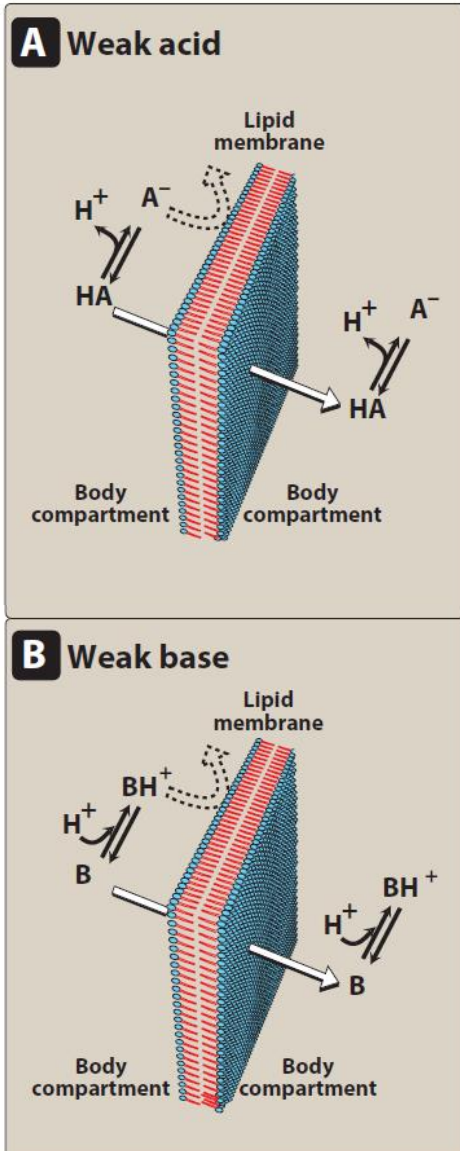
يتعلق التركيز الفعال للشكل النفوذ للدواء في مكان الامتصاص بالتراكيز النسبية للأشكال المشحونة وغير المشحونة⁷.

⁴ للاطلاع: تذكر من البلكوريا 3: الحمض القوي يتأين كاملاً، بينما الحمض الضعيف يتأين جزئياً، وكذلك بالنسبة للأسس.

⁵ للاطلاع: HA: هو اختصار الصيغة العامة للحموض ألا وهي R-COOH، حيث A تمثل H-COO، والـ H تمثل H⁺

⁶ للاطلاع: BH⁺: هو اختصار الصيغة العامة للأسس ألا وهي R-NH₃⁺، حيث B تمثل R-NH₂ والـ H⁺ تمثل H⁺

⁷ للاطلاع: الشكل المؤين هو الذواب في الماء ولا يستطيع عبور الغشاء، الشكل غير المؤين هو الذواب في الدسم ويستطيع عبور الغشاء



إنّ التراكيز النسبية للشكلين (المشحون وغير المشحون) تتعلق بعاملين:

1. درجة الحموضة pH في موقع الامتصاص.

2. قوة الحمض أو الأساس الضعيف pKa (تقيس قوة ارتباط المركب بالبروتون).

ذكرنا سابقاً أنّ pK_a هي درجة حموضة المواد الصلبة أو هي الـ pH التي يكون عندها المركب بنسبة 50٪ مؤيناً و 50٪ غير مؤيناً (أي تعادل بين الشكلين)، أو تُسمّى ثابت الانحلال.

فكلما كانت قيمة pK_a لدواء معين منخفضةً يكون الحمض قوياً، وبالعكس كلما كان pK_a مرتفعاً يكون الأساس أقوى.

لذلك كلما كانت قيمة **الـ pK_a منخفضة** كان الحمض أقوى ويتشرد بسهولة مُطلقاً البروتونات

ويصبح تركيز $[A^-]$ هو المسيطر في الوسط وهو **الشكل الذي لا يستطيع** عبور الغشاء.

وكلما كانت قيمة **الـ pK_a مرتفعة** كان الأساس أقوى ويتشرد بسهولة مُطلقاً البروتونات

ويصبح تركيز $[B]$ هو المسيطر في الوسط وهو **الشكل الذي يستطيع** عبور الغشاء.

فكرة خارجية لاستكمال الشرح: لذلك:

■ **الأدوية الحمضية الضعيفة** (كالأسبرين) تمتص أفضل في الأوساط الحيوية **الحمضية**

(حمضية بالنسبة للدواء، أي pH الوسط أصغر من pK_a الدواء)، ففي الأوساط الحمضية

يكون هناك وفرة من الـ H^+ (pH صغيرة) فلا يتأين الحمض الضعيف (الدواء) ويبقى

بالشكل (AH) وهو الشكل الذي يستطيع عبور الغشاء وبالتالي يستطيع الجسم امتصاص

الدواء. وأما الأدوية الأسس الضعيفة في الوسط الحمضي (pH أصغر من pK_a الوسط)

يزداد الشكل (BH^+) وهو الشكل الذي لا يُمتص. (شاهد القسم اليسار من الصورة)

■ **الأدوية القلوية الضعيفة** (كالمورفين) تمتص أفضل في الأوساط الحيوية **القلوية**

(قلوية بالنسبة للدواء، أي pH الوسط أكبر من pK_a الدواء)، ففي الأوساط القلوية يكون

هناك قلة من الـ H^+ فيميل المركب (الدواء) للتأين ويطلق $(B + H^+)$ ، (B) هو الشكل الذي

يستطيع عبور الغشاء وبالتالي يستطيع الجسم امتصاص الدواء. وأما الأدوية الحموض

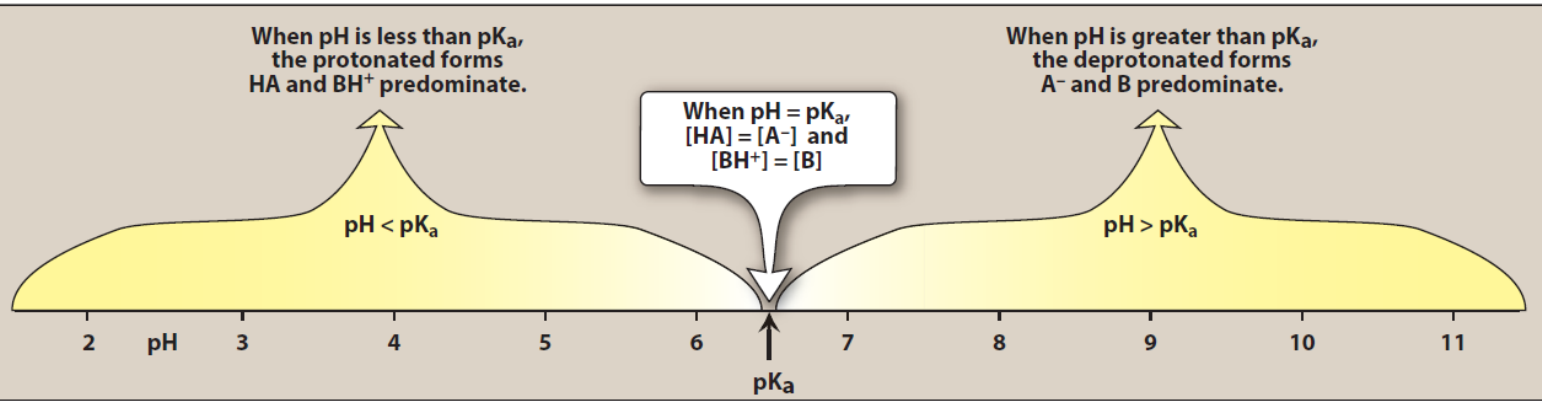
الضعيفة في الوسط القلوي (pH أصغر من pK_a الوسط) يزداد الشكل (A^-) وهو الشكل

الذي لا يُمتص. (شاهد القسم اليمين من الصورة)

■ مثال بسيط: pH المعدة = 1 أو 2، pH الأمعاء = 6، ولدينا دواء pK_a له = 5 (حمضي

ضعيف)، عندما يصل الدواء للمعدة يكون $pH < pK_a$ ، فلا يتأين الدواء ويبقى كـ HA

ويُمتص، بينما عندما يصل الدواء للأمعاء يكون $pH > pK_a$ ، فيتأين الدواء $(A^- + H^+)$.



الصورة توضح مقارنة بين الـ pK_a للدواء و pH الوسط:

في اليمين: الـ pH أصغر من الـ pK_a فالوسط حمضي لذا تميل معادلات التأين للجهة التي لا تطلق H^+ ، فتكثر كل من (HA, BH^+) .
في اليسار: الـ pH أكبر من الـ pK_a فالوسط قلوي لذا تميل معادلات التأين للجهة التي تطلق H^+ ، فتكثر كل من (A^-, B) .

انتهت الفكرة الخارجية.

لذلك تميل الحموض الضعيفة للتراكم في القطاعات التي تتميز بـ pH مرتفع نسبياً، بينما يحدث العكس بالنسبة للأسس الضعيفة.

يُعبر عن العلاقة بين ثابت الانحلال pK_a ودرجة الباهاء pH بمعادلة Henderson-Hasselbalch والتي تفيد **بتحديد كمية الدواء على جانبي الغشاء الخلوي** الذي يفصل بين قطاعين مختلفين بالباهاء pH .
معادلة Henderson-Hasselbalch:

$$pH = P_{ka} + \log \frac{\text{الشكل غير المرتبط بالبروتون}}{\text{الشكل المرتبط بالبروتون}}$$

- بتطبيق العلاقة السابقة بالنسبة للحموض: $pH = P_{ka} + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$
- بتطبيق العلاقة السابقة بالنسبة للأسس: $pH = P_{ka} + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$

ملاحظة: يحدث التوازن في انتشار الدواء عندما يحقق الشكل النفوذ تركيزاً متساوياً في جميع أحياء الجسم المائية.

لمن أراد التوسع قليلاً ومتابعة كابلان، يُرجى مشاهد فيديو كابلان:

Pharm1_Sec01_Ch01b_Permeation

العوامل الفيزيائية المؤثرة في الامتصاص

7. الجريان الدموي في مقر الامتصاص:

- كلما زاد الجريان الدموي كان الامتصاص أفضل، فمثلاً الجريان الدموي للأمعاء أكبر بكثير من المعدة، لذلك الامتصاص في مستوى الأمعاء أكبر من الامتصاص بمستوى المعدة.
- الصدمة (مثلاً صدمة نقص حجم الدم) تخفض من الصبيب الدموي للجلد، لذلك في هذه الحالة إعطاء الدواء عبر الجلد يستهلك زمن كبير.

2. السطح الإجمالي (الموفر للامتصاص):

- بديهيًا كلما كان سطح التماس أكبر كان الامتصاص أفضل.
- فمثلاً سطح الأمعاء أكبر من سطح المعدة بـ 1000 مرة تقريباً (وذلك بفضل الزغابات المعوية).

3. زمن التماس مع سطح الامتصاص:

- بديهيًا كلما كان زمن التماس أكبر كان الامتصاص أفضل.
- الإسهال يزيد من حركية الأمعاء، وبالتالي ينقص زمن التماس.
- تفعيل [نظير الودي](#) يزيد من سرعة إفراغ المعدة.
- تفعيل [الودي](#) (التمرين، الانفعال) ينقص من سرعة إفراغ المعدة.
- [وجود الطعام في المعدة](#) يبطئ (يؤخر) عموماً امتصاص الأدوية، ولكن ذلك يختلف تبعاً لخصائص دواء، فبعض الأدوية الذوابة بالدسم يُفضل إعطاؤها مع وجبة غنية بالدسم، وبعض الأدوية (كمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية كالأسبرين) تؤذي المعدة لذا نعطيها بعد الطعام، بينما أدوية أخرى يُفضل إعطاؤها قبل الطعام.

المعالم الرئيسية في الحرائك الدوائية

وهي المعايير التي نقيم من خلالها حركية الدواء.

التوافر الحيوي Bioavailability:

- هو الجزء من الدواء المُعطى الذي يصل إلى الدوران العام [بالشكل الكيميائي غير المتبدل](#) (الشكل الأولي، أي دون أن يدخل في أي عملية استقلاب، لذا فإن أي مُستقلب جديد من الدواء لا يدخل في التوافر الحيوي).

- توضيح خارجي: إذا أُعطي المريض 100 ملغ من دواء معين عن طريق الفم وامتص 70 ملغ من هذا الدواء على نحو غير متبدل إلى الدوران العام فيكون توافره الحيوي 70%، ويكون التوافر الحيوي كاملاً 100% في حالة الإعطاء وريدياً.

العمر النصفى للدواء $T_{1/2}$:

- الزمن اللازم ليتناقص تركيز الدواء إلى النصف.

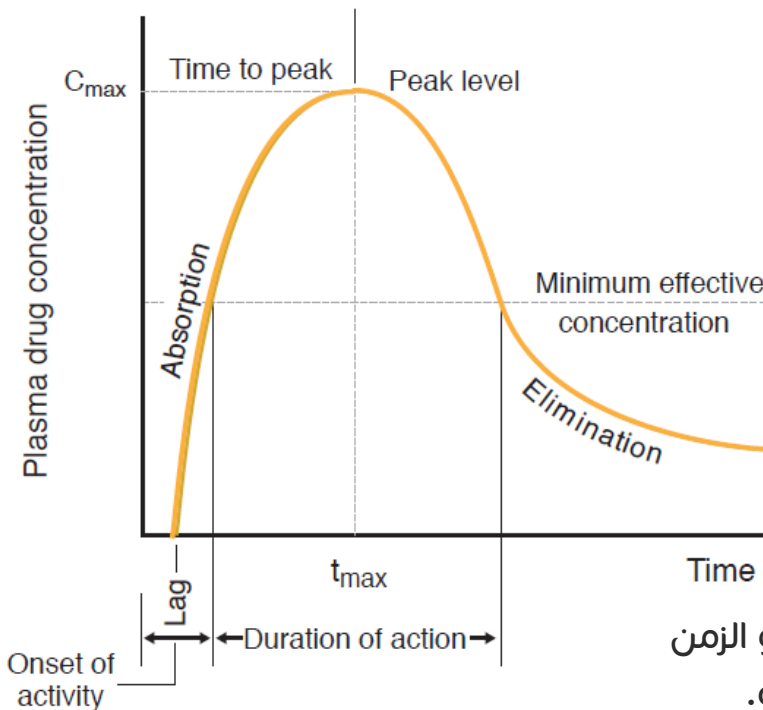
التركيز الأعظمي للدواء C_{max} :

- تركيز الدواء الأعظمي في البلازما بعد استعماله عند الإنسان.

الزمن الأعظمي T_{max} :

- الزمن اللازم للوصول إلى التركيز الأعظمي للدواء في البلازما.

- عند إعطاء الدواء بطريق غير وريدي نلاحظ ارتفاع تدريجي بتركيز الدواء حتى يصل إلى التركيز الأعظمي بالزمن الأعظمي، ومن ثم يبدأ بالتناقص، بينما عند إعطاء الدواء بطريق الوريد نلاحظ أن التركيز الأعظمي يكون فوري (عند الزمن 0) ومن ثم يتناقص التركيز (راجع المخطط صفحة).



هذا المخطط الجميل من كابلان، سنشرح

عليه عدة مفاهيم تحدثنا عنها:

محور الـ Y: يمثل تركيز الدواء في البلازما.

محور الـ X: يمثل الزمن.

يمثل المنحني تركيز الدواء في البلازما

بالنسبة للدم.

لاحظ التركيز الأعظمي C_{max} (القمة)،

والزمن اللازم للوصول لقمة التركيز هو

الزمن الأعظمي t_{max} .

Lag : يمثل زمن الامتصاص (الزمن الفاصل

بين تطبيق الدواء ولحظة وصوله للدم).

إضافة صغيرة: لاحظ onset of activity وهو الزمن

الفاصل بين تطبيق الدواء ولحظة ظهور تأثيره.

لأهمية التوافر الحيوي، نفرّد له فقرة خاصة...

التوافر الحيوي Bioavailability

نستطيع تقييم التوافر الحيوي عبر:

1. سرعة (التوافر) (الحيوي):

يمكن تقديرها بواسطة ثابت سرعة الامتصاص K_a ، أو بشكل أسهل بالتركيز الأعظمي C_{max} والزمن اللازم للوصول إلى هذا التركيز الأعظمي T_{max} .

2. (القياس) (الكمي):

لا يمكن تحديد التوافر الحيوي إلا بالإستناد إلى قيمة مرجعية، ويكون لدينا نوعين من التوافر الحيوي تبعاً للقيمة المرجعية:

1. التوافر الحيوي المطلق:

تكون القيمة المرجعية هنا تركيز الدواء في البلازما بعد إعطائه بالحقن الوريدي.

2. التوافر الحيوي النسبي:

القيمة المرجعية هنا تكون بالمقارنة مع:

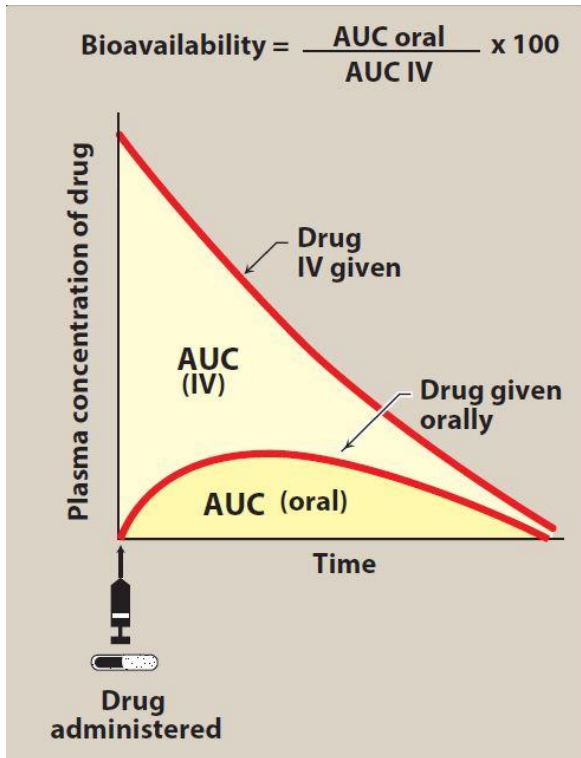
أ. شكل دوائي آخر يُعطى بطريق غير الحقن الوريدي (أي مقارنة مستوى الدواء في البلازما عند إعطائه بالحقن العضلي مع مستواه عند الإعطاء بالحقن تحت الجلد...).

ب. أو بمقارنة شكليين صيدلانيين مختلفين يعطيان

بنفس الطريق (محلول مائي، محلول معلق...).

ج. أو بمقارنة دواء جديد مع دواء آخر متوافر منذ

زمن طويل (الأدوية العامة Generic).



بعد ذلك يُرسم مخطط التراكيز البلاسمية للدواء

بالنسبة للزمن فيشير المنحني إلى مدى

الامتصاص وبحساب المساحة تحت المنحني

$AUC = \text{Area Under Curve}$ نستطيع حساب

التوافر الحيوي المطلق بالعلاقة:

$$\text{التوافر الحيوي} = \frac{\text{المساحة تحت المنحني عبر الفم}}{\text{المساحة تحت المنحني عبر الوريد}} \times 100$$

بدايةً لاحظ على الشكل منحنيين، الأول لطرق الوريد والثاني لطريق الفم، ذكرنا سابقاً سبب مسار كل منهما، شاهد كل من المساحة تحت المنحني AUC، وكيفية حساب التوافر الحيوي المطلق.

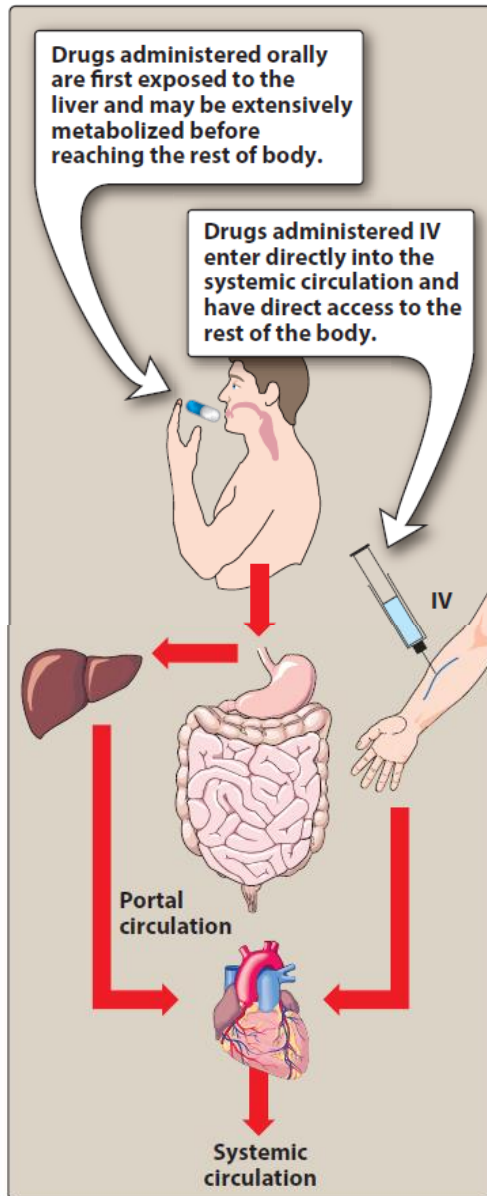
ملاحظة:

- ✍ يتم تحديد التوافر الحيوي المطلق عند دراسة دواء جديد.
- ✍ يستعمل التوافر الحيوي النسبي من أجل مقارنة أشكال غالينية (صيدلانية) مختلفة وهو إلزامي عند تغيير التركيب الدوائي (تغيير السواغ⁸) وقبل تسويق أي دواء عام Generic.
- ✍ **وكمثال:** نذكر حالات التسمم بالديجيتالين (مقوي قلبي) في إنكلترا عام 1972 نتيجة تغيير طريقة تصنيع الديجوكسين (الاسم التجاري له Lanoxine) وهو شكل للديجيتالين، الأمر الذي أدى لزيادة توافره الحيوي بمقدار الضعف، وجرعة الديجوكسين العلاجية والسمية متقاربة جداً.

العوامل المؤثرة في التوافر الحيوي

7. الاستقلاب بالعبور الكبدي (الأولي):

- إذا كان الدواء يتميز بألفة عالية تجاه الخلايا والأنزيمات الكبدية فإن جزءاً من الدواء الممتص يتم التقاطه خلال العبور الكبدي الأولي ويُسْتَقْلَب مما يؤدي لنقص التوافر الحيوي.
- قلنا سابقاً التوافر الحيوي يُحسب فقط للشكل الأولي للدواء، عندما يحصل الاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي تنتج مُستقلبات (قد تكون فعالة وغالباً تكون غير فعالة) قطعاً لا تحتسب بالتوافر الحيوي لأنها ليست الشكل الأولي للدواء، لذا الاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي يُنقص التوافر الحيوي.
- تخضع العديد من الأدوية لتحولات حيوية مهمة أثناء العبور الكبدي الأولي كالليدوكائين Lidocaine (مخدر)، والبروبرانولول Propranolol (حاصر بيتا وخافض ضغط).
- طرق الإعطاء التي تخضع للاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي هي: الإعطاء عن طريق الفم بلعاً والإعطاء عن طريق الشرج (يخضع جزئياً).
- الصورة المجاورة تُقارن بين الإعطاء عبر الفم الذي يخضع للعبور الكبدي الأولي، والإعطاء عبر الوريدي الذي لا يخضع للعبور الكبدي.



⁸ السواغ هو المادة غير الفعالة التي تُضاف إلى المادة الفعالة من الدواء من أجل تحسين صفات معينة فيه كتحسين لونه أو طعمه أو لزيادة امتصاصه وتخفيف لزوجته وزيادة انزلاقه على جدران السبيل المعدي المعوي وزيادة تفتته في المعدة والأمعاء.

- أما طرق الإعطاء التي تسمح بتجنب التأثير الناجم عن العبور الكبدي الأولي هي: عبر الوريد، تحت اللسان، عبر الأدمة، الاستنشاق، الأنف.
- مثال: عند إعطاء دواء عن طريق الفم، يصل الدواء للأمعاء وهنا يضيع جزءاً منه (قد لا يُمتص)، وقد يُستقلب جزءاً منه بواسطة الخلايا المعوية، وقد يخضع جزءاً منه للاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي، وهذا كله يُنقص من التوافر الحيوي للدواء.

2. ذوبانية الدواء:

- **الأدوية المحبة للماء بشدة** تمتص بشكل ضئيل بسبب عدم قدرتها على عبور الأغشية الخلوية الغنية بالدهن.
- **الأدوية الكارهة للماء بشدة** تمتص أيضاً بشكل ضئيل لأنها لا تنحل نهائياً بسوائل الجسم المائية وبالتالي لا تستطيع الوصول إلى سطح الخلايا.
- ولكن **يُمتص الدواء بسهولة** إذا كان كارهاً للماء بشكل كبير مع بعض الذوبانية في السوائل المائية ليتثنى له الوصول إلى سطح الغشاء الخلوي.

3. عدم الاستقرار (الكيميائي لبعض الأدوية):

- فالبنسلين غير مستقر في PH المعدة، والأنسولين يتخرب بالأنزيمات الهاضمة في السبيل المعدي المعوي، الهرمونات بشكل عام تتخرب بالعصارات الهاضمة.

4. طبيعة المستحضر الدوائي:

- الحجم الجزيئي، شكل الملح والشكل البلوري، والسواغات.

ملاحظات عامة حول التوافر الحيوي

ملاحظة (1):

- ❖ التوافر الحيوي المنخفض **لا يعني بالضرورة أن فعالية الدواء ضعيفة**، فقد يكون نقص التوافر الحيوي ناجماً عن الالتقاط الكبدي أثناء العبور الأولي الأمر الذي يؤدي إلى ظهور مستقلبات جديدة قد تكون فعالة، مثال:

1. **البروبانولول Propranolol (حاصر بيتا):** توافره الحيوي 30٪، يُستقلب إلى 4-OH Propranolol والذي فعاليته مشابهة للمركب الأصلي.
- وبالتالي:** صحيح أن التوافر الحيوي منخفض ولكن الفعالية عالية.

١١. بالمقابل الفيراباميل Verapamil (حاصر لقنوات الكالسيوم): توافره الحيوي 15٪ لكن مُستقلباته أقل فعالية بكثير من المركب الأصلي وهنا نجد أن فعالية الدواء أصبحت منخفضة.

ملاحظة (2) من الأرشف:

❖ إن التوافر الحيوي المنخفض ليس مزعجاً بحد ذاته إذا كان ثابتاً عند جميع المرضى، لكن الأمر ليس كذلك في واقع الحال، إذ يُمكن أن يختلف التوافر الحيوي عند نفس الشخص من وقت لآخر وقد يختلف أيضاً بين شخص وآخر عندها نجد صعوبة في تحديد الجرعة الدوائية والجرعة السُّمية.

❖ فكلما كان التوافر الحيوي للدواء ضعيفاً، فإن هذه التغيرات سيكون لها أثر أكبر على حرائكه.

مثال:

- التوافر الحيوي لدواء معين يختلف بين شخص وآخر بنسبة 5٪ كحد أقصى.
- فإذا كان التوافر الحيوي للدواء **ضعيفاً** (10٪) فإنه يمكن أن يصل التوافر الحيوي عند مريض إلى 15٪ وعند آخر إلى 5٪، أي حدث تغيُّر بنسبة 50٪ ونكون أمام مُشكلة كبيرة.
- أما إذا كان التوافر الحيوي للدواء **مرتفعاً** (90٪) فإنه يمكن أن يزداد إلى 95٪ والتغير هنا طفيف.

نختتم المحاضرة بهذه الفقرة....

التكافؤ البيولوجي والتكافؤ العلاجي

1. التكافؤ البيولوجي Bioequivalence:

- نقول عن دوائين أنهما متكافئين بيولوجياً إذا امتلکا نفس: التوافر الحيوي والتركيز الأعظمي والزمن الأعظمي.

2. التكافؤ العلاجي Therapeutic Equivalence:

- ليس من الضروري أن يكون الدواءان المتكافئان بيولوجياً متكافئين علاجياً.
- فالدواءان المتكافئان علاجياً يكون لهما نفس الكفاءة (الفعالية) Efficacy والسلامة Safety.

3. من الأرشف: المنسب العلاجي Therapeutic Index:

- هو النسبة بين الجرعة التي تحدث تأثيرات علاجية والجرعة التي تحدث تأثيرات سمية للدواء ذاته.
- كلما كان المنسب العلاجي للدواء أكبر كان استعماله آمناً أكثر.

لمن أراد التوسع قليلاً ومتابعة كابلان، يُرجى مشاهدة فيديو كابلان: Pharm1_Sec01_Ch01c_Absorbption

Over view

مفهوم الامتصاص:

- الامتصاص هو نقل الدواء من مكان الإعطاء إلى الدوران الدموي العام.
- يتطلب من الدواء أن يتجاوز حواجز حيوية كأغشية الخلايا.
- تختلف الحواجز التي يجب على الدواء أن يعبرها باختلاف طريق الإعطاء.
- زمن الامتصاص: هو الزمن الفاصل بين تطبيق الدواء ووصوله إلى الدم الوريدي المحيطي، وهذه الفترة قد تترافق مع حوادث استقلابية.
- يحدث ضياع جزء من مادة الدواء عندما يمر الدواء عبر الحواجز المختلفة.
- راجع طرق الامتصاص صفحة 10.

خصائص الدواء المؤثرة على امتصاصه



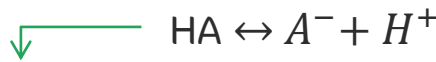
العوامل متعلقة بالمريض المؤثرة على امتصاصه

وجود
الطعام في
المعدة.أمراض
مرافقة.العمر: تغيرات
فيزيولوجية على
طبيعية على
مستوى
الأنبوب
الهضمي من
حركات
وإفرازات.التغذية:
الأدوية
المنحلة
بالدسم تمتص
بسهولة أكبر
عند تناول
وجبة غنية
بالدسم.الحركات
الحوية على
مستوى
الأنبوب
الهضمي
والمعدة
(سرعة إفراغ
المعدة وحركة
الأمعاء).درجة
حموضة
المعدة
pH

تأثير pH على الامتصاص:

1. الحموض الضعيفة

🔥 قد تتحول بين شكلين:

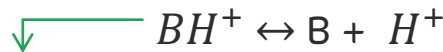


الشكل المؤين = الشكل الغير عابر للغشاء → الشكل غير المؤين = الشكل العابر للغشاء

🔥 في الأوساط الحمضية: تميل الحموض الضعيفة للبقاء بالشكل (AH)، وذلك بسبب وفرة الـ H^{+} في الوسط.

2. الأسس الضعيفة

🔥 قد تتحول بين شكلين:



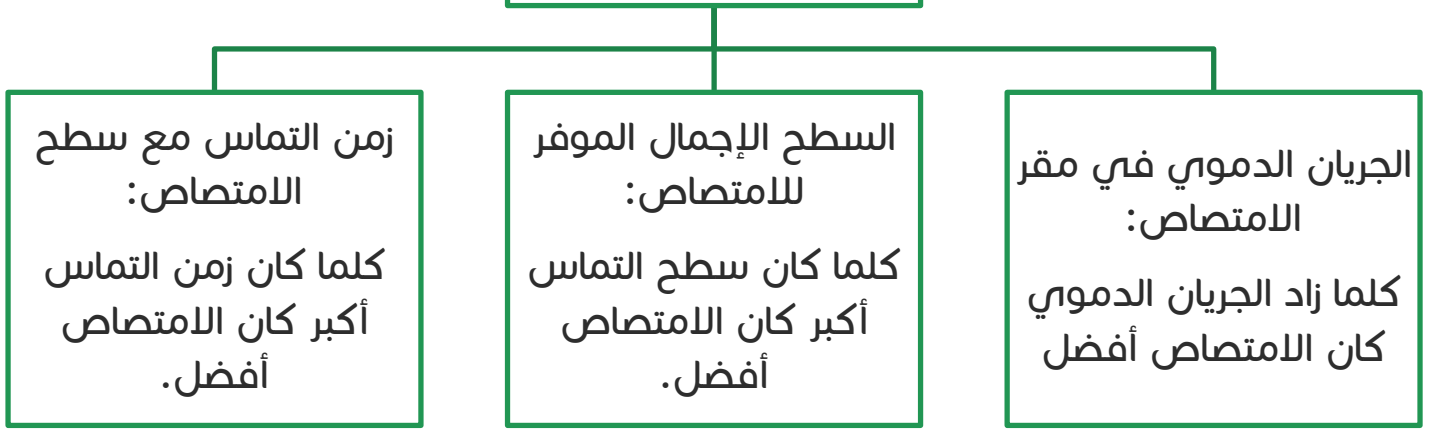
الشكل غير المؤين = الشكل العابر للغشاء → الشكل المؤين = الشكل الغير عابر للغشاء

🔥 في الأوساط القلوية: تميل الأسس الضعيفة لتكون بالشكل (B)، وذلك بسبب قلة الـ H^{+} في الوسط.

التركيز النسبية للشكلين (المشحون وغير المشحون) تتعلق بعاملين:

- درجة الحموضة pH في موقع الامتصاص.
- قوة الحمض أو الأساس الضعيف pka (تقيس قوة ارتباط المركب بالبروتون).

العوامل الفيزيائية المؤثرة في الامتصاص



التوافر الحيوي:

التوافر الحيوي المطلق:

❖ تكون القيمة المرجعية هنا تركيز الدواء في البلازما بعد إعطائه بالحقن الوريدي.

التوافر الحيوي النسبي:

❖ القيمة المرجعية هنا تكون بالمقارنة مع:

➤ شكل دوائي آخر يُعطى بطريق غير الحقن الوريدي.

➤ أو بمقارنة شكليين صيدلانيين مختلفين يعطيان بنفس الطريق (محلول مائي، محلول معلق...).

➤ أو بمقارنة دواء جديد مع دواء آخر متوافر منذ زمن طويل (الأدوية العامة Generic).

العوامل المؤثرة على التوافر الحيوي:

الاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي:

➤ ينقص التوافر الحيوي للدواء.

➤ طرق الإعطاء التي تخضع للاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي هي: الإعطاء عن طريق الفم بلعاً والإعطاء عن طريق الشرج (يخضع جزئياً).

➤ أما طرق الإعطاء التي تسمح بتجنب التأثير الناجم عن العبور الكبدي الأولي هي: عبر الوريد، تحت اللسان، عبر الأدمة، الاستنشاق، الأنف.

ذوبانية الدواء:

يمتص الدواء بسهولة إذا كان كارهاً للماء بشكل كبير مع بعض الذوبانية في السوائل المائية ليتثنى له الوصول إلى سطح الغشاء الخلوي.

عدم الاستقرار الكيميائي لبعض الأدوية.
طبيعة المستحضر الدوائي.

مميزات الحقن بالوريد:

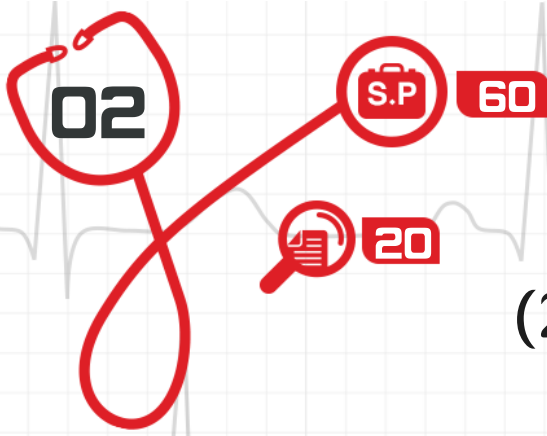
- التوافر الحيوي المطلق له 100%.
- يبدأ بالتركيز الأعظمي في بداية الزمن ثم يتناقص.
- لا يخضع للعبور الكبدي الأولي.

النهاية..

لا تنسونا من صالح دعائكم...



RBCs



الحرائك الدوائية (2)

07/03/2018

د. سفير حبيب

02

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

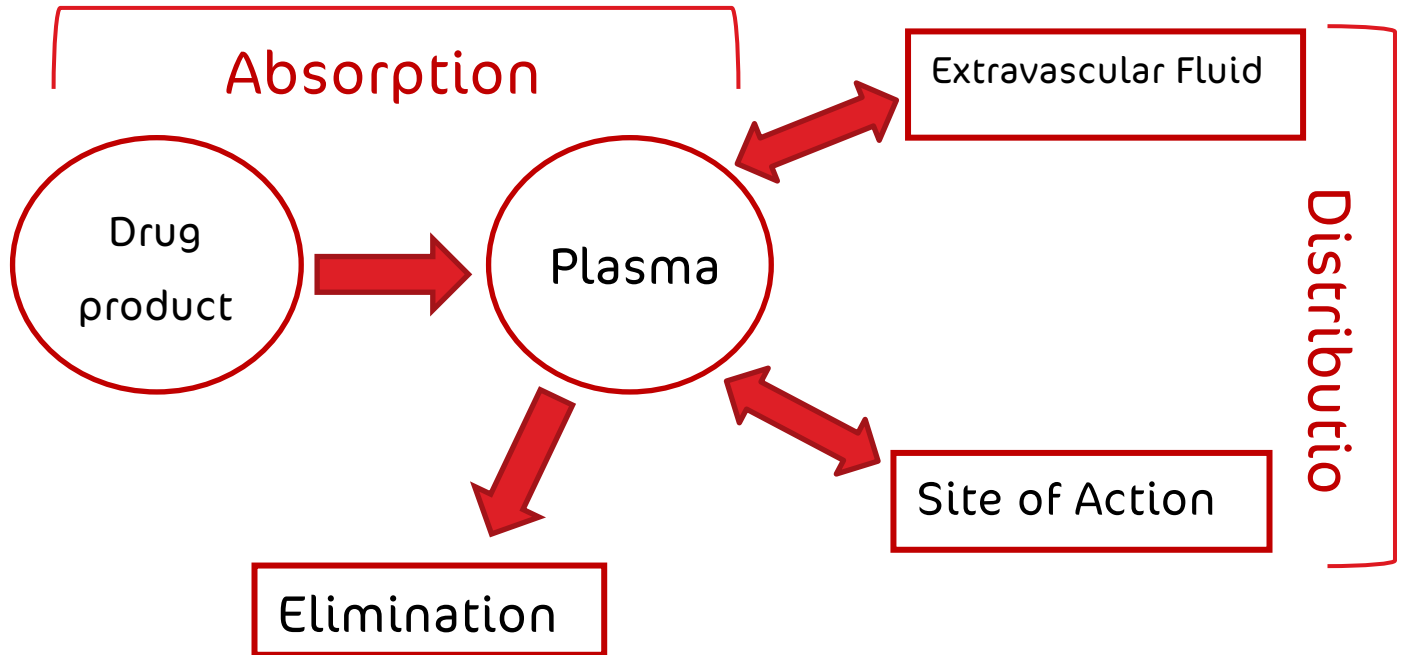
السلام عليكم..

نتابع معكم أصدقاءنا في المحاضرة الثانية من مقرر الأدوية والتي سنستكمل بها ما بدأناه في محاضرتنا السابقة، ونتابع حديثنا في الحرائك الدوائية في ثاني مرحلة من مراحلها ألا وهي التوزع الدوائي، باسمه تعالى نبدأ *---*

الفهرس

العنوان	رقم الصفحة
مراجعة	2
التوزع الدوائي	3
حجم التوزع	8
توزع الدواء في العضوية	9
العوامل المؤثرة بالتوزع الدوائي	13
Overview	15

قبل أن نُبحر في المرحلة الثانية من مراحل الحرائك الدوائية إليكم أوفر فيو متواضعة
لما سبق ذكره..



• الحرائك الفارماكولوجية هي دراسة مصير الدواء في العضوية، أي بمعنى آخر هي تأثير العضوية على الدواء.

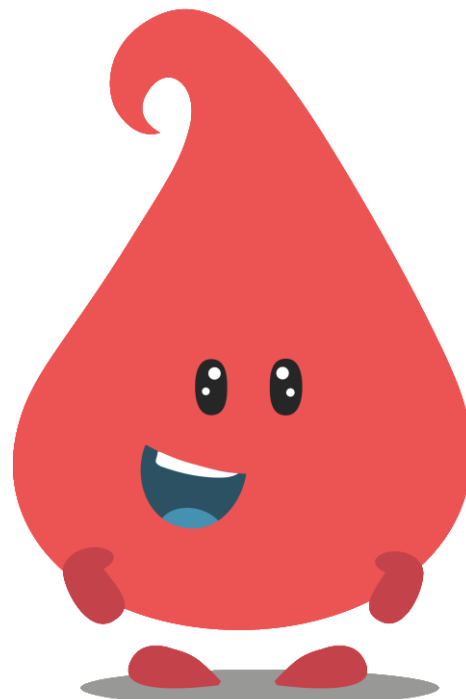
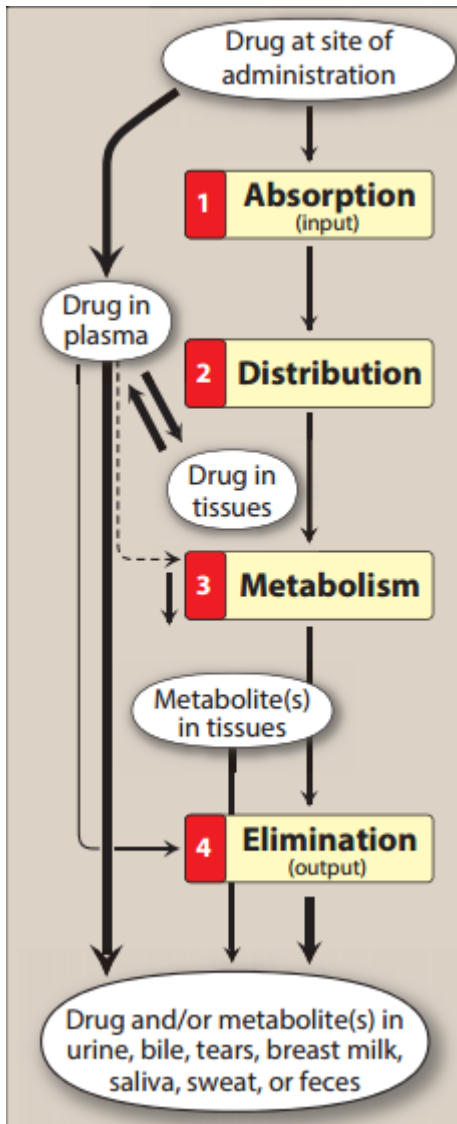
• و تتم خلال 4 مراحل:

1 Absorption الامتصاص

2 Distribution الانتشار

3 Metabolism الاستقلاب

4 Elimination الإطراح



تحدثنا في المحاضرة السابقة عن الامتصاص و الآن لتتابع الحديث عن المرحلة الثانية ألا وهي التوزع الدوائي..

التوزع الدوائي Drug Distribution

- ❖ هو عملية **عكوسة**¹، حيث يترك الدواء الدوران الدموي لينتشر في العضوية في الحيز خارج الخلوي (الحيز الخلالي) وكذلك في الحيز الخلوي (الخلايا والأنسجة).
- ❖ آليات النقل عبر الأغشية النسيجية مشابهة لتلك المستخدمة في الامتصاص (النقل المنفعل والفاعل).
- ❖ ترتبط **ألفة الدواء Affinity** تجاه الأنسجة المختلفة بالخواص الفيزيائية والكيميائية لهذا الدواء.
- ❖ يرتبط الانتشار النسيجي للدواء بالعديد من العوامل:
 1. جريان الدم Blood Flow.
 2. نفوذية الأوعية الشعرية Capillary Permeability واجتياز الحواجز الوعائية والخلوية (الحاجز الدماغي، الحاجز المشيمي، الحاجز الحليبي...).
 3. ارتباط الدواء ببروتينات البلازما والأنسجة Binding of drugs to Plasma Proteins and Tissues.
 4. الخواص الفيزيائية والكيميائية للدواء (الذوبانية في الماء أو الدسم solubility).

سنناقش كل عامل من العوامل السابقة بشيء من التفصيل..

1. (الصبيب الدموي Blood flow):

يختلف الجريان الدموي بشكل كبير نتيجة **التوزع غير المتساوي لنسج القلب** إلى مختلف الأعضاء حيث:

- ✎ يكون الصبيب الدموي للدماغ والكبد والكليتين أكبر من العضلات الهيكلية.
- ✎ ويكون الصبيب الدموي منخفضاً في النسيج الشحمي والجلد والعظم والأحشاء.

1 أي يترك الدواء الدوران و يمكن له أن يعود إليه.

مثال يوضح دور اختلاف الصيب الدموي في فترة التأثير المنوم القصيرة للثيوبنتال²: Thiopental

- الثيوبنتال هو مخدر عام محبٌ للدسم يُعطى وريدياً، يصل إلى النسيج العصبي بسرعة وبتركيز عالية بسبب الصيب الدموي الغزير له، فهو يستطيع عبور الحاجز الدماغي الدموي بسهولة مُحدثاً التأثير المنوم خلال ثوانٍ، كما ينتشر الدواء ببطء إلى النسيج الشحمي لكون صيبه الدموي قليل، ويمارس هذا النسيج دور المخزن لهذا الدواء (كونه محب للدسم).
- وبعد إيقاف الجرعة ونفاذ الثيوبنتال من البلازما يتوقف تأثيره المنوم على المريض ويستعيد وعيه، لكن نلاحظ عود التأثير المنوم بالرغم من إيقاف الجرعة، وذلك بسبب حدوث عود توزع للثيوبنتال من النسيج الشحمي إلى البلازما (لكون تركيز الثيوبنتال في النسيج الشحمي أكبر من البلازما) فترتفع التراكيز البلازمية ويظهر التأثير المنوم.

2. نفوذية الأوعية الشعرية:

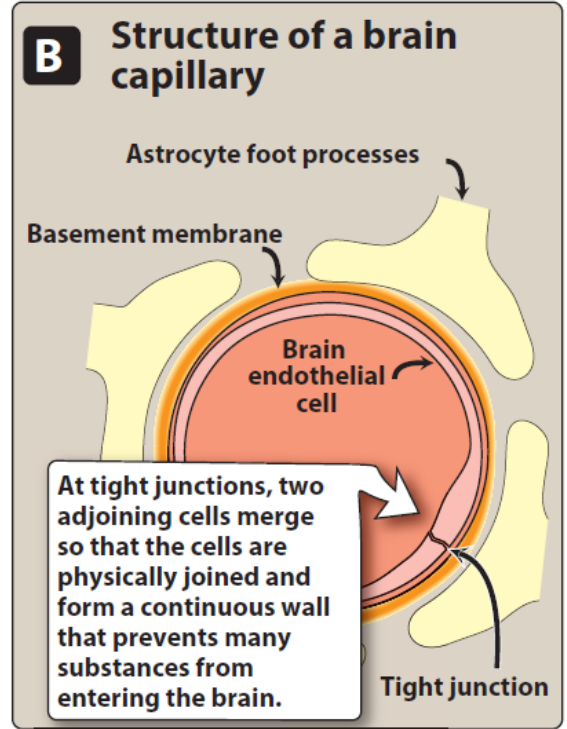
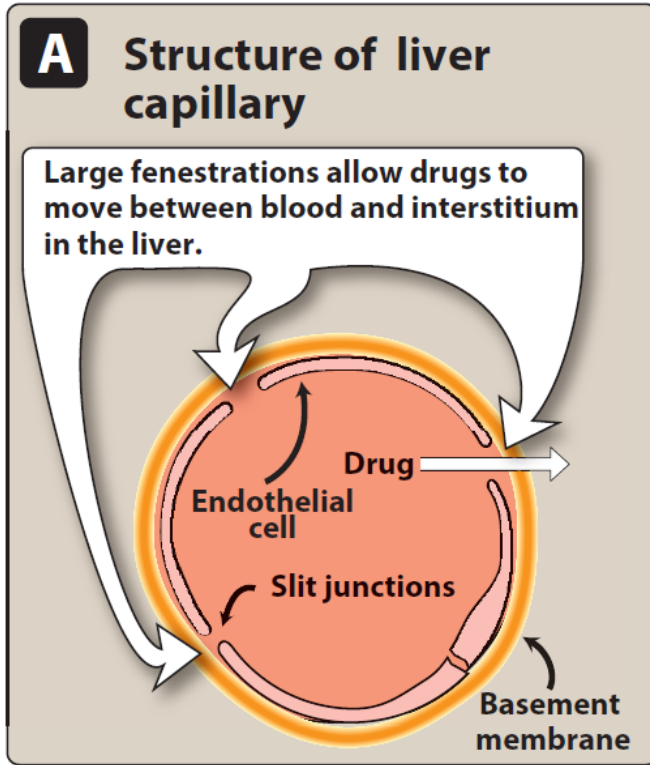
- تحدد نفوذية الأوعية الشعرية من خلال بنية الشعريات الدموية والطبيعة الكيميائية للدواء، حيث:
- ❖ **في الكبد والطحال:** تكون الخلايا البطانية المبطنة للغشاء القاعدي غير متصلة وتترك فيما بينها فسحات وصلية الأمر الذي سهل مرور الأدوية.
 - ❖ **في الدماغ:** تكون الخلايا البطانية المبطنة للغشاء القاعدي للأوعية الشعرية مستمرة ومرصوفة بإحكام مشكلة ما يُسمى **بالحاجز الدماغي الدموي**:
 - ♥ هو حاجز دفاعي لحماية الدماغ من تأثيرات المواد الضارة، يتوضع بمستوى الإندوتيليوم الوعائي شديد الرصوصية.
 - ♥ **تمر المواد المنحلة بالدسم** إلى الدماغ عبر مرورها بالغشاء الخلوي بشكل **منفعل**³ **Passive** (كالباربيتورات Barbiturates).
 - ♥ **تمر المواد المنحلة بالماء** إلى الدماغ بآلية **فاعلة**⁴ **Active** معتمدة على حوامل نوعية كالـ (Levodopa = L-DOPA) أو بالانتشار المنفعل Passive إذا كان الوزن الجزيئي منخفضاً (مثل كلور الصوديوم).

2 هذا الدواء من فصيلة ال Barbiturates، يبقى في الجسم فترة طويلة حيث أنه بطيء الاستقلاب في الكبد (إضافة من ليبينكوت* -).

3 تذكر هذا الشكل لا يحتاج إلى طاقة و لا يحدث فيه إشباع ولا يوجد ناقل.

4 تذكر هذا الشكل يحتاج إلى طاقة و يحدث إشباع و يوجد ناقل.

♥ هناك العديد من الأدوية لا تستطيع عبور الحاجز الدماغي الدموي كالبنيسلين Penicillin وبالتالي لا يُفيد في علاج أمراض السحايا.



لاحظ الصورة A توضح بنية الغشاء القاعدي الغير متواصلة في الكبد، والصورة B توضح بنية الغشاء القاعدي المرصوفة في مستوى الحاجز الدماغي الدموي.

3. الارتباط ببروتينات البلازما:

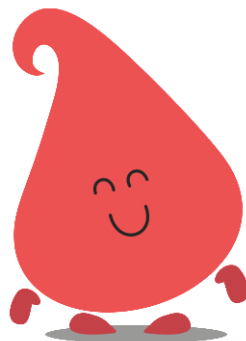
يوجد الدواء أو مستقلباته في الدم بشكل حر أو مرتبطاً ببروتينات البلازما و يكون هذا الارتباط عكوساً في معظم الحالات:

بروتين حر + دواء حر ↔ معقد دواء - بروتين

الشكل الحر هو الشكل الفعال أما الشكل المرتبط فغير فعال لعدم قدرته على مغادرة البلازما.

يرتبط الدواء بشكل أساسي مع الألبومين لكنه يمكن أن يرتبط أيضاً مع بروتينات أخرى (Gamma globulins, Lipoproteins, α 1Glycoprotein Acid).

يمكن لكمية قليلة من الدواء أن تدخل في الخلايا الدموية (الكريات الحمر، عديدات النوى، الصفائح واللمفاويات).



يوجد لدينا نمطين من الارتباط نوضحهما بالجدول التالي:

النمط الأول	النمط الثاني
طبيعة الدواء	أساس ضعيف/ مادة غير متشردة
بروتين الارتباط	الألبومين أو $\alpha 1$ Glycoprotein Acid
الألفة	قوية
عدد أماكن الارتباط	قليل
إمكانية الإشباع	نعم
إمكانية التداخل (المنافسة)	ممكن
	ضعيفة
	كبير
	لا
	غير محتمل

إذا كانت **ألفة الدواء للبروتين الرابط عالية** يجب أن يأخذ المريض جرعة لإشباع مواقع الارتباط ثم نعطي بعدها جرعة علاجية (قليلة كافية لإحداث التأثير المرغوب).
أما إذا كانت **ألفة الدواء للبروتين الرابط ضعيفة** يجب أن يأخذ المريض جرعة صغيرة فقط لإحداث التأثير المرغوب.

إن نسبة الارتباط بالبروتينات ليست كافية لوحدها لفهم تأثير الارتباط على حرائك الدواء، بل هناك عاملين هامين آخرين هما:

1- حالة التوازن بين البلازما والأنسجة وطرق الإطراح:

★ عند انفكاك دواء ذو ارتباط قوي ببروتينات البلازما فإنه إما أن يُطرح أو أن يتوزع في الأنسجة.

★ فإذا كانت الطرق الاستقلابية فعّالة فإن فك الارتباط لن يكون له غالباً أية نتائج.

2- حالة التنافس بين دوائين لهما الألفة لمواقع الارتباط ذاتها:

من الناحية العلمية، فإن التنافس بين دوائين لهما الإلفة لمواقع الارتباط ذاتها ليس له أهمية إلا إذا كان **الارتباط بالبروتينات مرتفعاً** (أكثر من 90%) وكان الدواء **يمتلك نافذة علاجية ضيقة** (التركيز السمي قريب من التركيز الفعال) أي:

★ إما أن يزيح أحدهما الآخر وبالتالي يزداد تركيز الشكل الحر للدواء المنزاح ومن ثم حدوث تأثيرات غير مرغوبة للدواء في حال كان **ذو منسب علاجي⁵ صغير** كالوارفارين⁶ وهو مميع للدم تؤدي التراكمات المرتفعة منه إلى حدوث نزوفات.

★ أو أن يكون الدواء **ذو منسب علاجي كبير** فلا يحدث تأثيرات غير مرغوبة كالبنسلين.

ملاحظة: من الأدوية التي تملك نافذة علاجية ضيقة (منسب علاجي صغير):
الديجوكسين، الثيوفيلين⁷، أدوية الصرع (الفيوتئين)...

سنخوض قليلاً في تفاصيل الحالة الثانية..

التنافس على الارتباط بين الأدوية ذات الألفة العالية للألبومين

عند إعطاء دوائين يتميزان بألفة عالية تجاه الألبومين فإنهما يتنافسان على مقرات الارتباط، وتُقسَم الأدوية ذات الألفة العالية تجاه الألبومين إلى صنفين حسب الجرعة الدوائية:

الصنف الأول: إذا كانت الجرعة الدوائية أقل من السعة الرابطة للألبومين يكون الجزء المرتبط من الدواء عالياً وهي حالة معظم الأدوية⁸.

الصنف الثاني: إذا كانت الجرعة الدوائية أكبر بكثير من مقرات الارتباط يكون الجزء الحر من الدواء عالياً.

فعند إعطاء دواء من الصنف الأول مثل tolbutamide الخافض لسكر الدم (نسبة الارتباط بالألبومين 95%) وبالتالي يكون الدواء خامل.

فإذا أعطي هذا المريض بعد ذلك دواء آخر من الصنف الثاني مثل مضاد حيوي سلفوناميدي sulfonamide (لإصابته بالتهاب مجاري بولية على سبيل المثال)، فإنّ المضاد الحيوي سيزيح tolbutamide عن الألبومين مما يزيد من الجزء الحر الفعال من tolbutamide فيزداد خطر هبوط سكر الدم.

5 يمكن تشبيه المنسب العلاجي بهامش الأمان الذي كلما انخفض كانت احتمالية سمية هذا الدواء أكبر (أي ظهور الأعراض الغير مرغوبة).

6 من مضادات تخثر الدم الفموية.

7 أحد الموسعات القلبية.

8 توضيح: في هذه الحالة تكون الأماكن الشاغرة في الألبومين أكثر من كمية الدواء لذلك لا يظهر التأثير الدوائي لغياب الجزء الحرّ من الدواء و الحل هو أن نعطي جرعة عالية من البداية كالوارفارين والديجوكسين

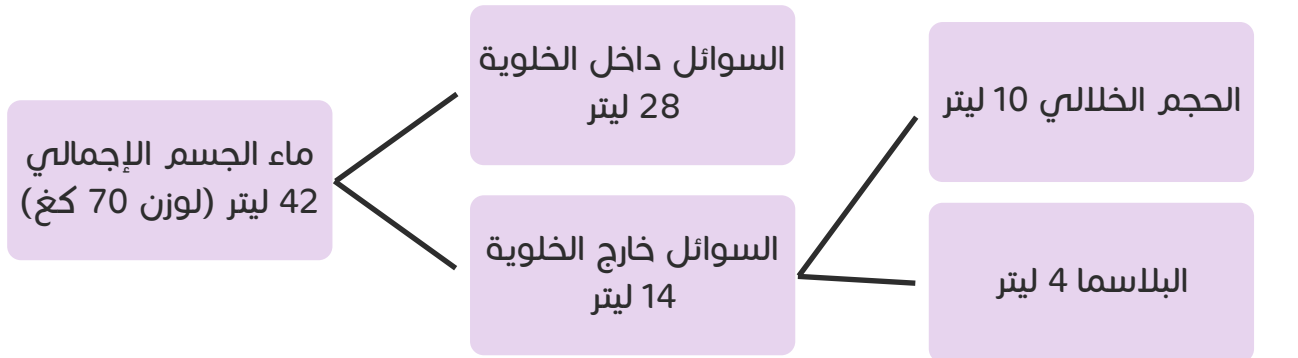
مثال آخر (إضافة من الكابلان): عند إعطاء الوارفارين مع مضاد حيوي سلفوناميدي، فإن الأخير يقوم بإزاحة الوارفارين عن مواقع ارتباطه بالألبومين، فتزيد نسبة الوارفارين الحر في البلازما مما يؤدي لظهور الأعراض الغير مرغوبة (ألا وهي النزف).

إذاً نستنتج أن التنافس بين دوائين أحدهما ينتمي لأحد الصنفين و الثاني ينتمي للصنف الآخر يعزّز ظهور الأعراض السميّة للدواء المنتمي للصنف الأول.

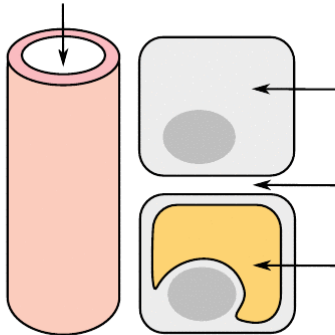
من الجدير بالذكر أن الأدوية تنتقل لمواقع متعددة من سوائل جسم الإنسان و من هنا ظهر مفهوم حجم التوزع الذي سنخوض في تفاصيله..

حجم التوزع Volume Of Distribution

توزع سوائل الجسم



Intravascular volume (5%)

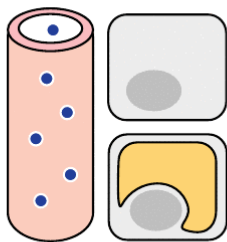
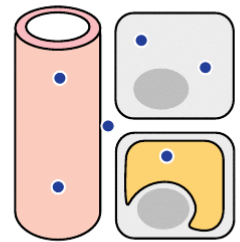


Intracellular volume (40%)

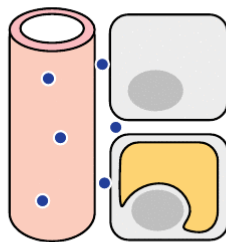
Interstitial volume (15%)

Fat (several %)

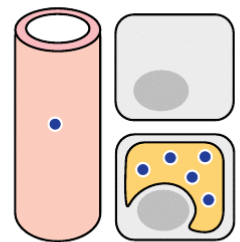
Drug evenly distributed (uncommon)



Drug confined to circulation (very large drug molecules)



Drug excluded by cell membranes (very polar drug molecules)



Drug enriched in fat (lipophilic drugs)

لاحظ توزع الدواء في مختلف سوائل العضوية

توزّع الدواء في العضوية

حالما يدخل الدواء إلى الدوران فإنه يمكن أن يتوزّع في أحد القطاعات الثلاثة لماء الجسم أو أن يحتجز في بعض المقرات الخلوية، ومن خلال الخصائص الفيزيائية والكيميائية للدواء يمكننا أن نتنبأ أماكن انتشاره:

1. الحيز (القطاع) البلاسمي:

إذا كان **الوزن الجزيئي للدواء كبيراً** أو كان **ارتباطه قوياً ببروتينات البلاسما** يصعب عليه الخروج من الفسحات الوصلية للشعريات الدموية ويحتبس بشكل فعال في البلاسما التي تمثل حوالي 4 ليتر من سائل الجسم (مثال الهيبارين ⁹heparin)

2. السائل خارج الخلوي:

يمكن للأدوية **المحبة للماء ذات الوزن الجزيئي المنخفض** أن تدخل إلى السائل الخلالي عبر الفسحات الوصلية للشعريات الدموية، لكن الأدوية المحبة للماء لا تستطيع عبور الأغشية الخلوية والدخول إلى داخل الخلايا، في هذه الحالة يتوزع الدواء في السائل خارج الخلوي (البلاسما + السائل الخلالي) الذي يمثل حوالي 20 % من وزن الجسم (مثال aminoglycosides)

3. ماء الجسم الإجمالي:

يمكن **للأدوية الكارهة للماء ذات الوزن الجزيئي المنخفض** أن تدخل عبر الفسحات الوصلية إلى الخلال، وعبر الأغشية الخلوية إلى السائل داخل الخلوي لذلك يتوزع الدواء في كل سوائل الجسم (مثال ethanol).

حساب حجم التوزع¹⁰

- حجم التوزّع هو عبارة عن قيمة **غير حقيقية**، يمكننا من تحديد توزع الدواء بين البلازما و باقي الجسم، أي يخبرنا عن **مكان توزّع الدواء**، وهي قيمة ثابتة لكل دواء.
- من الصعب تحديد توزع الدواء كمياً بسبب استحالة قياس التراكيز النسيجية.



⁹ الهيبارين له دور في عملية التخثر لذلك مقر عمله الرئيسي هو البلازما.

¹⁰ هذه الفقرة تحوي بعض الإضافات لتوضيح الأفكار.

- يعبر عن العلاقة بين المقدار الكلي للدواء الموجود في العضوية و التراكيز الملاحظة بمستوى البلازما **بحجم التوزع V_d** ويعطى بالعلاقة:

$$V_d = \frac{Dose}{C_o}$$

حيث: C_o هي التركيز البدئي فور وصول الدواء إلى البلازما وحسابه ليس بالأمر الهين، ويتعين عليه الكثير من الأخطاء.
Dose الجرعة الكلية المعطاة من الدواء.

توضيح للعلاقة السابقة:

نلاحظ العلاقة ما بين حجم التوزع للدواء و التركيز البدئي له عبارة عن علاقة **عكسية**، فعندما يكون الدواء ذي تركيز بدئي عالي في البلازما، يكون حجم التوزع للأنسجة و الخلايا منخفض والعكس صحيح.

إن حساب حجم التوزع بالعلاقة السابقة يعطي غالباً نتائج خاطئة بسبب عدم الدقة في تقدير التركيز البدئي لذلك يُفضل استعمال العلاقة الموجودة بين التصفية CL و ثابت الإطراح K حيث أنه $K=0.693$ $V_d = \frac{CL}{K} = \frac{Dose}{AUC \times K}$ "تذكر AUC=Area Under Curve"

إن القيمة التي نحصل عليها في المعادلة السابقة تمثل **حجم التوزع الظاهري** الذي يمكن الوصول إليه بافتراض وجود **توزع متجانس** للدواء بحيث أن تركيز الدواء سيكون متشابهاً في كل الأنسجة و مساوياً للتركيز البلازمي و هذه حالة مثالية.
يُعبر عن حجم التوزع بالليتر أو بالليترات لكل كغ (وهو الأدق).
تتوزع معظم الأدوية بشكل غير متساو في العديد من القطاعات.
لا يعبر حجم التوزع عن الحجم الفيزيائي الحقيقي ولكنه يعكس نسبة الدواء في القطاعات خارج البلازما بالنسبة إلى الحيز البلازمي (أي أنه حجم غير حقيقي).

بعض التوضيحات للأفكار السابقة

- ❖ نحن نقوم في الحالات السابقة بحساب حجم التوزع بافتراض وضعين:
الوضع الأول بافتراض عدم وجود إطراح أي وفق العلاقة:

$$V_d = \frac{Dose}{C_o}$$

الوضع الثاني بافتراض أن توزع الدواء متجانس بين البلازما و النسيج (وهي حالة مثالية)،

$$V_d = \frac{CL}{K} = \frac{Dose}{AUC \times K}$$

❖ تشير القيمة المنخفضة لـ V_d (أي أن التركيز البدئي مرتفع في البلازما)، بأن الدواء موجود في

البلازما إما لارتباطه ببروتيناتها أو لحجمه الجزيئي الكبير أو لذوبانيته الشديدة في الماء.

❖ أما القيمة المرتفعة جداً لـ V_d (أي أن التركيز البدئي منخفض في البلازما)، تشير إلى أن الدواء محتجز في الأنسجة ومرتبطة بالدهن أو الحموض النووية مثلاً.

إليك بعض الأمثلة لزيادة وضوح الفكرة *-*:

➤ $V_d = 8L$ للوارفارين Warfarin (قريب من حجم الدم) هذا يشير بأنه يرتبط ببروتينات البلازما بشدة.

➤ $V_d = 30L$ للايتانول Ethanol (قريب من حجم ماء الجسم الكلي) هذا يشير بأنه يتوزع إلى الماء الكلي للجسم.

➤ $V_d = 15000$ للكلوروكين Chloroquine هذا يشير بأنه جزيء ولوع بالدهن بشدة وبالتالي يحتجز في شحوم الجسم كاملاً.

ولكن كيف يمكن أن يكون حجم توزع الكلوروكين أكبر بكثير من حجم كل ماء الجسم؟

✓ ذلك لأن حجم التوزع كما ذكرنا هو حجم نظري غير حقيقي وغير موجود فيزيائياً أو

فيزيولوجياً، إضافة إلى ذلك القيمة المرتفعة جداً لحجم توزع الكلوروكين ناجمة عن كون

$$V_d = \frac{Dose}{C_o}$$

إن أهمية حجم التوزع صيدلانياً تكون من أجل تحديد كمية الجرعة اللازمة من الدواء للمريض من خلال معرفة التركيز البلازمي الذي يحدث التأثير المطلوب وحجم توزع الدواء:

$$Dose = C_p \times V_d$$

سنكلم الآن عن علاقة حجم التوزع بكل من الإطار، العمر النصف للدواء و انزياح الدواء..

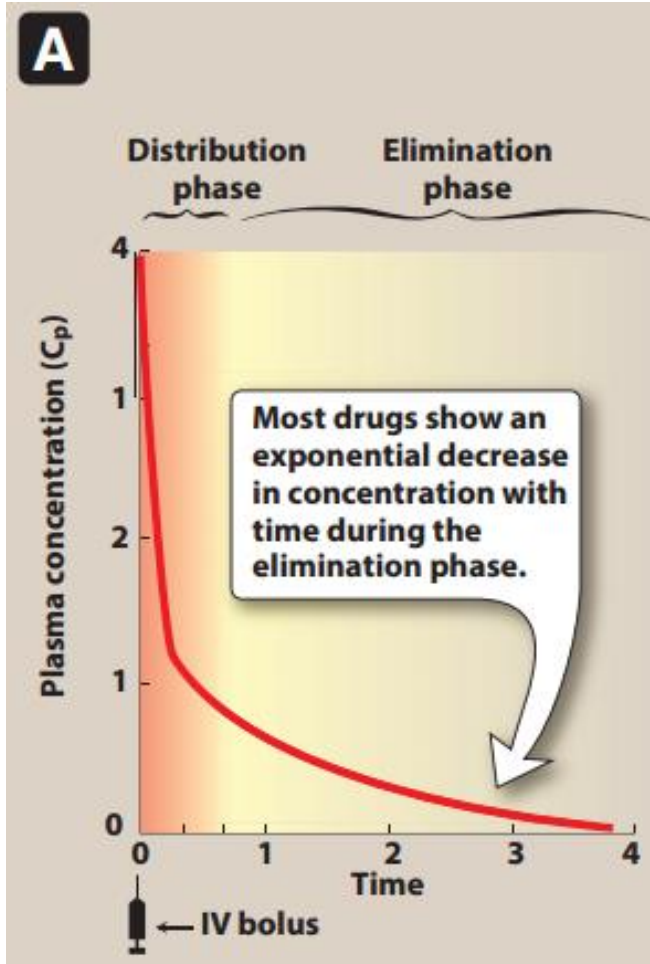
توزع الدواء مع وجود الإطار

يوجد طوران لتوزع الدواء:

1. **طور التوزع السريع:** ينتقل فيه الدواء من البلازما إلى الخلال والسوائل داخل الخلوية.

2. **طور الإطراح:** يغادر فيه الدواء القطاع البلاسمي ويفقد من الجسم عن طريق الإطراح الكلوي أو الصفراوي أو التحول الحيوي في الكبد مثلاً.

يتناسب معدل إطراح الدواء مع تركيزه البلاسمي الذي يظهر غالباً علاقة خطية مع الزمن وذلك لأن عمليات الإطراح غير قابلة للإشباع (وستتوسع في شرح الإطراح في المحاضرة القادمة)



نلاحظ في الصورة A أن معظم الأدوية تُظهر انخفاض التركيز مع الوقت خلال مرحلة الإطراح، وكلّما كان التركيز البلازمي للدواء أكبر (أي حجم التوزع أصغر) كان الإطراح أكثر لأن الأخير لا يخضع للإشباع، بينما في حال التراكم البلازمي الصغيرة يكون الإطراح أقل لأن الدواء يوجد في الأنسجة والخلايا المجاورة.

التوزع الظاهري والعمر النصف للدواء

يؤثر حجم التوزع على العمر النصف للدواء $t_{1/2}$.

فإذا كان حجم التوزع الظاهري كبير فإن معظم الدواء موجود في الحيز خارج البلازمي وهذا الأمر يعني أن الدواء غير متوافر للإطراح فيزداد العمر النصف للدواء وتزداد مدة فعل الدواء.

إذاً أي عامل يزيد من حجم التوزع قد يؤدي لزيادة العمر النصف للدواء:

$$t_{1/2} = \frac{V_d \times K}{CL} = \frac{V_d \times 0.693}{CL}$$

علاقة انزياح الدواء¹¹ مع حجم التوزع الظاهري

يعتمد تأثير انزياح الدواء عن الألبومين على:

✎ حجم التوزع الظاهري V_d

✎ المنسب العلاجي للدواء.

✎ وكذلك مدى ارتباط الدواء ببروتينات البلازما (قام الدكتور بإضافته).

☞ إذا كان V_d كبيراً فإن الدواء المنزاح سيتوزع إلى المحيط (تبدل بسيط في الجزء الحر).

☞ إذا كان V_d صغيراً فإن الدواء المنزاح لا ينتقل إلى الأنسجة بشكل كبير (زيادة كبيرة في الجزء الحر).

زيادة وضوح الفكرة السابقة: (خارجي)

عند تناول دوائين أحدهما ينتمي للصنف الأول و الثاني ينتمي للصنف الثاني، يقوم الأخير بإزاحة الأول عن موقع ارتباطه بالألبومين فتزداد كميته ونلاحظ عندها حالتين:

✎ عندما يكون حجم التوزع الظاهري لهذا الدواء كبيراً، فإن الدواء سينتشر للمحيط بنسبة أكبر من وجوده بالبلازما، لذلك التبدلات التي تطرأ على الجزء الحر بالبلازما بسيطة (لأنه بالأساس هوي قليل بالبلازما).

✎ بينما عندما يكون حجم التوزع الظاهري لهذا الدواء صغير، فإن الدواء سيكون تركيزه بالبلازما أكثر من النسج المحيطة لذلك انزياحه عن الارتباط سيؤدي إلى ارتفاع الجزء الحر بشكل كبير في البلازما.

سنختتم محاضرتنا بالحديث عن العوامل المؤثرة بالتوزع الدوائي..

العوامل المؤثرة في التوزع الدوائي

7. نسبة السوائل في (العضوية):

✎ العمر: تختلف نسبة السوائل بين الرضيع و الشاب و المسن.

✎ حالات التجفاف.

2. نسبة النسيج (الشحمي):

✎ العمر: كلما تقدمنا بالسن زادت نسبة النسيج الشحمي - البدانة.

11 هذا الانزياح يحدث عند تناول دوائين كل منهما ينتمي إلى أحد الصنفين الذين تكلمنا عنهما سابقاً.

3. العوامل الهيموديناميكية:

- حالة الصدمة.
- قصور القلب المزمن.

4. اضطراب بروتينات الدم:

و يشمل ثلاث حالات:

1. نقص تركيز الألبومين Albuminemia ويصادف في:

- الحمل Pregnancy
- التناذر النفروزي Nephrotic Syndrome
- سوء التغذية Malnutrition
- الحروق الكبيرة Burns
- تشمع الكبد Hepatic Cirrhosis

2. نقص تركيز α_1 Glycoprotein Acid:

- الحمل وموانع الحمل الفموية Oral contraceptive
- العمر (حديثي الولادة).
- تشمع الكبد.

3. زيادة تركيز α_1 Glycoprotein Acid:

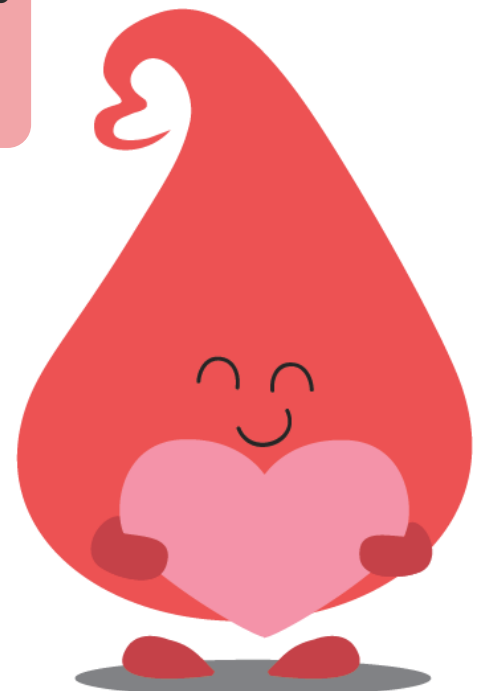
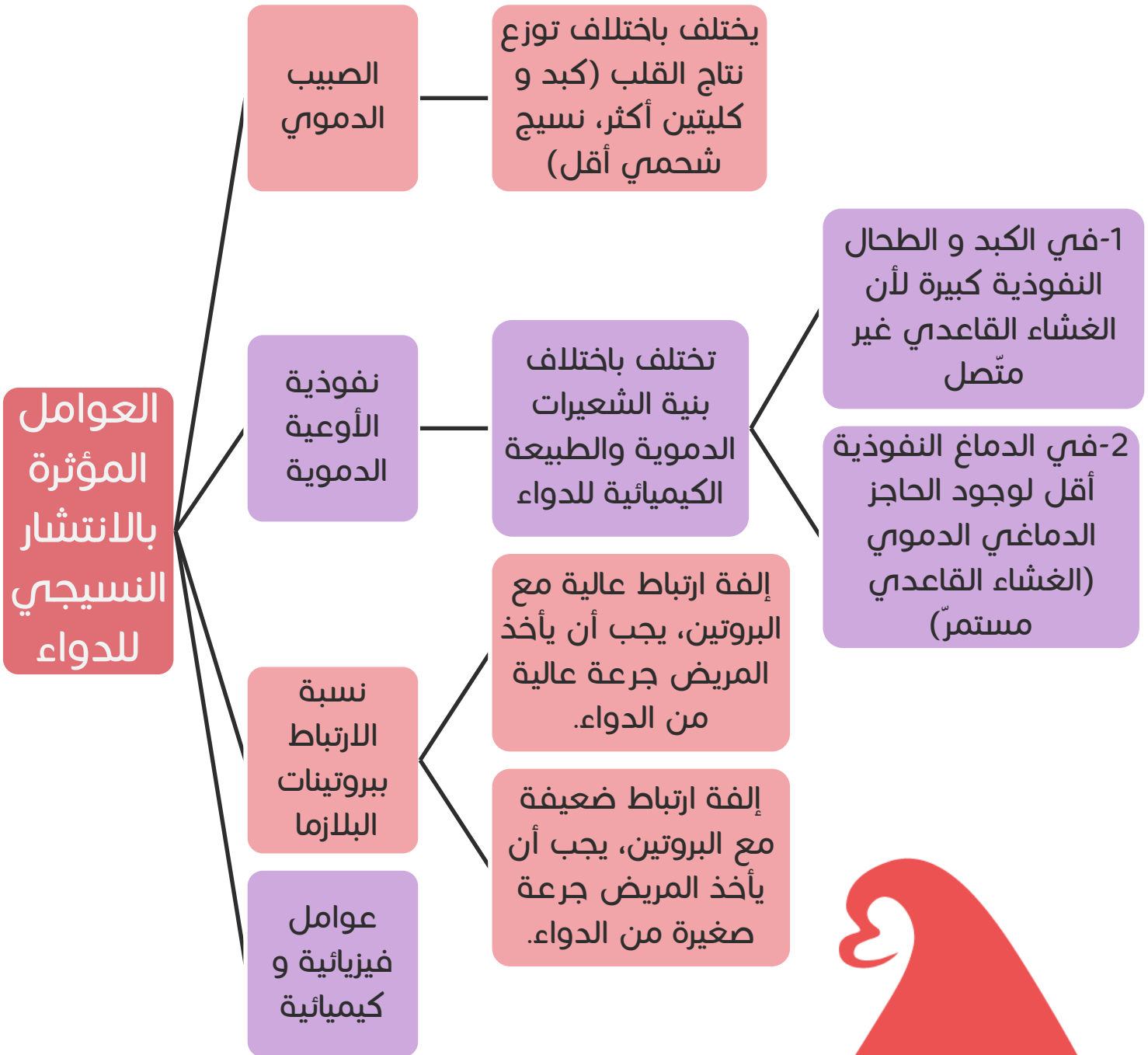
- الحالات الالتهابية Inflammatory States
- الحالات الإنتانية الشديدة Severe Infectious States
- الإصابات المفصلية Rheumatologic Affections

إلى هنا تنتهي محاضرتنا لنترككم مع الأوفر فيو *-*

إذا أردتم الاستفادة المثلى من المحاضرة ننصح بمشاهدة فيديو الكابلان بعنوان

Pharm1_Sec01_Ch01d_Distribution

Super Overview*-----*



■ ملاحظات(1):

الجزء الحرّ من الدواء هو الجزء الفعّال. 

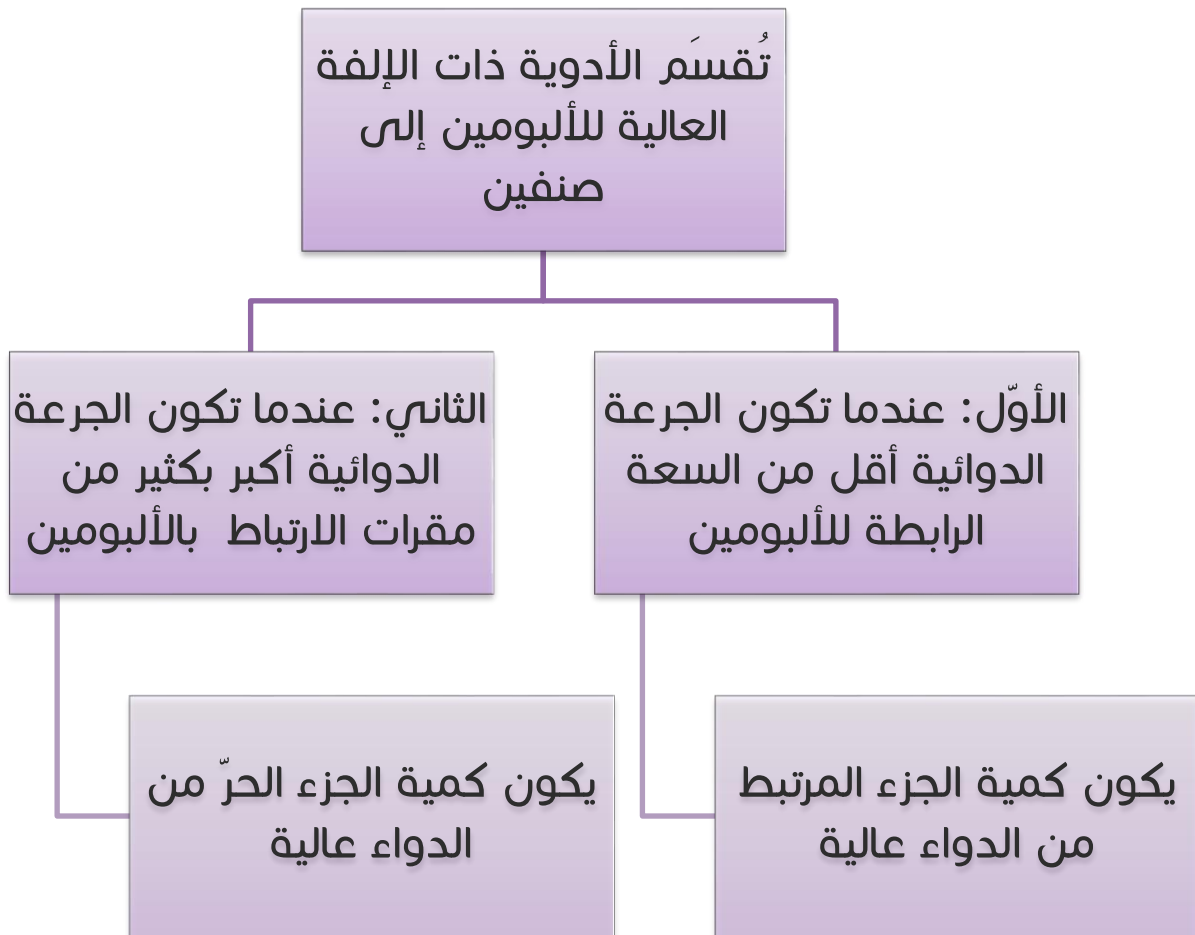
نسبة الارتباط بالبروتينات ليست كافية لوحدها لفهم تأثير الارتباط على حرائك الدواء، بل 

يجب الانتباه إلى: 1-التوازن بين البلازما و الأنسجة والإطراح.

2-التنافس بين دوائين لهما نفس الإلفة لمواقع الارتباط ذاتها.

التنافس بين دوائين ليس له أهمية إلا إذا كان الارتباط بين البروتينات مرتفعاً والدواء يمتلك نافذة علاجية ضيقة. 

الوارفارين، الديجوكسين، الثيوفيلين و أدوية الصرع تمتلك نافذة علاجية ضيقة (هامش أمان صغير)، بينما البنسلين يمتلك منسب علاجي كبير (هامش أمان كبير).



التنافس بين دوائين أحدهما ينتمي لأحد الصنفين و الثاني ينتمي للصنف الآخر يعزّز ظهور الأعراض السميّة للدواء المنتمي للصنف الأول.

أماكن انتشار الدواء

ماء الجسم الإجمالي	السائل خارج الخلوي	الحيز البلازمي
<ul style="list-style-type: none"> عندما يكون الدواء كاره للماء و ذي وزن جزيئي منخفض. Ethanol 	<ul style="list-style-type: none"> عندما يكون الدواء محب للماء و ذو وزن جزيئي منخفض. Aminoglycosides 	<ul style="list-style-type: none"> عندما يكون الوزن الجزيئي للدواء كبير، أو ارتباطه بروتينات البلازما كبير. مثال: الهيبارين

■ ملاحظات (2):

🔧 حساب حجم التوزع بافتراض وضعين:

🔧 الوضع الأول بافتراض عدم وجود إطارح أي وفق العلاقة:

$$V_d = \frac{Dose}{C_o}$$

🔧 الوضع الثاني بافتراض أن توزع الدواء متجانس بين البلازما و النسيج (وهي حالة مثالية)،

$$V_d = \frac{CL}{K} = \frac{Dose}{AUC \times K}$$

🔧 حجم التوزع هو عبارة عن قيمة غير حقيقية، تمكننا من تحديد توزع الدواء بين البلازما و باقي

الجسم، أي يخبرنا عن مكان توزع الدواء، وهي قيمة ثابتة لكل دواء.

🔧 إن أهمية حجم التوزع صيدلانياً تكون من أجل تحديد كمية الجرعة اللازمة من الدواء

للمريض من خلال معرفة التركيز البلازمي الذي يحدث التأثير المطلوب وحجم توزع الدواء:

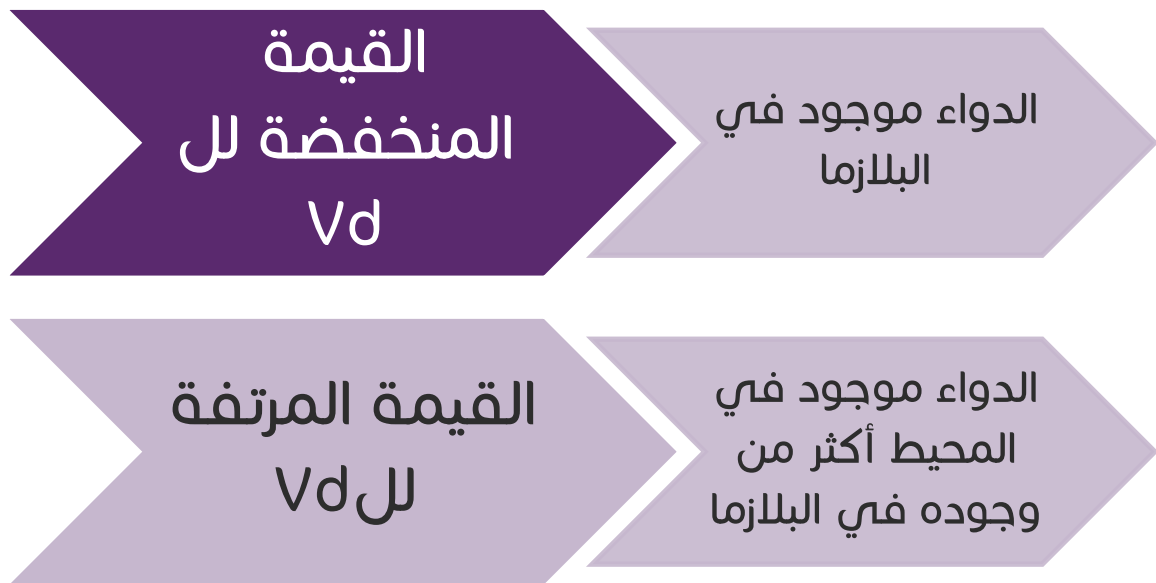
$$Dose = C_p \times V_d$$

🔧 يتناسب معدل إطارح الدواء مع تركيزه البلازمي الذي يظهر غالباً علاقة خطية مع الزمن وذلك

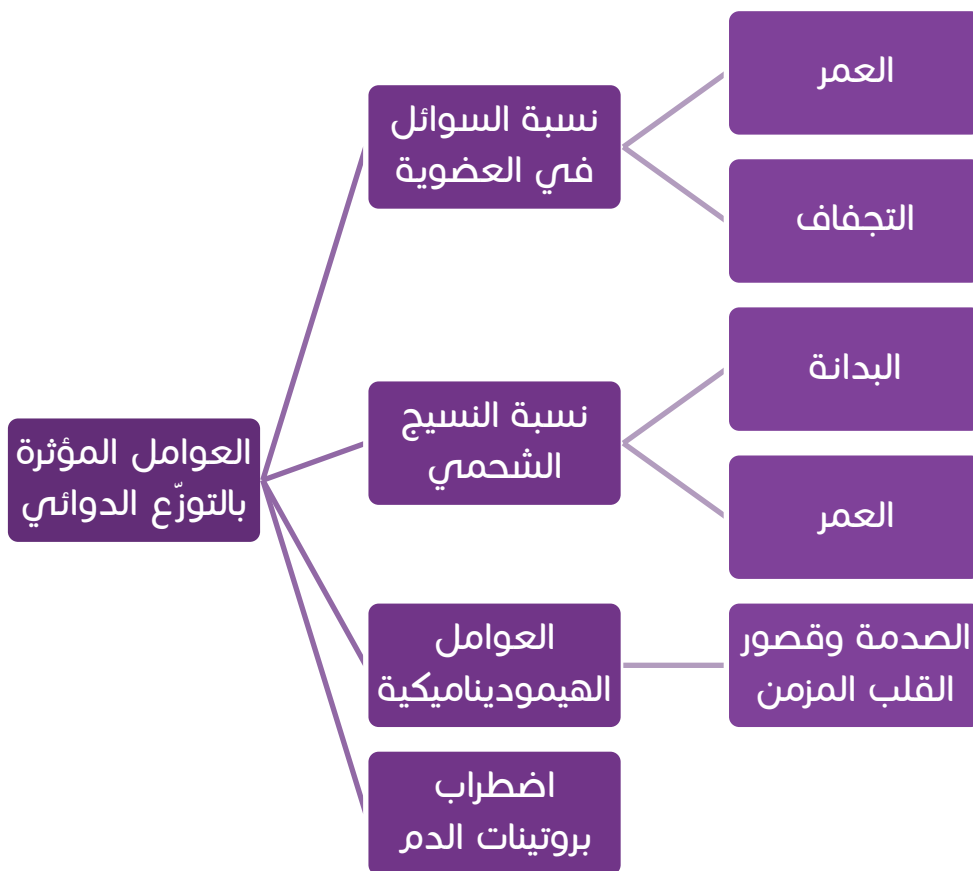
لأن عمليات الإطارح غير قابلة للإشباع.

🔧 أي عامل يزيد من حجم التوزع قد يؤدي لزيادة العمر النصفى للدواء:

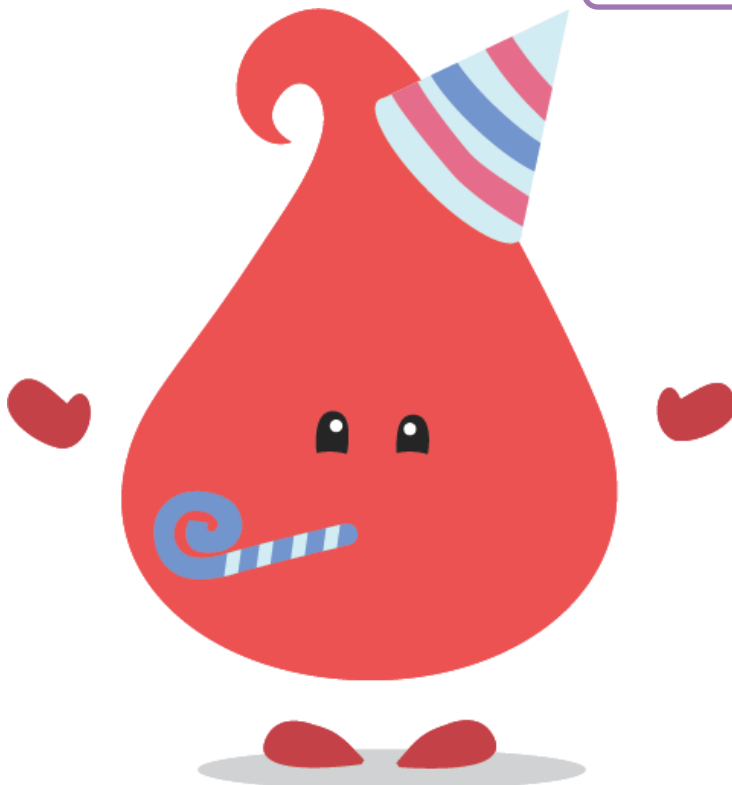
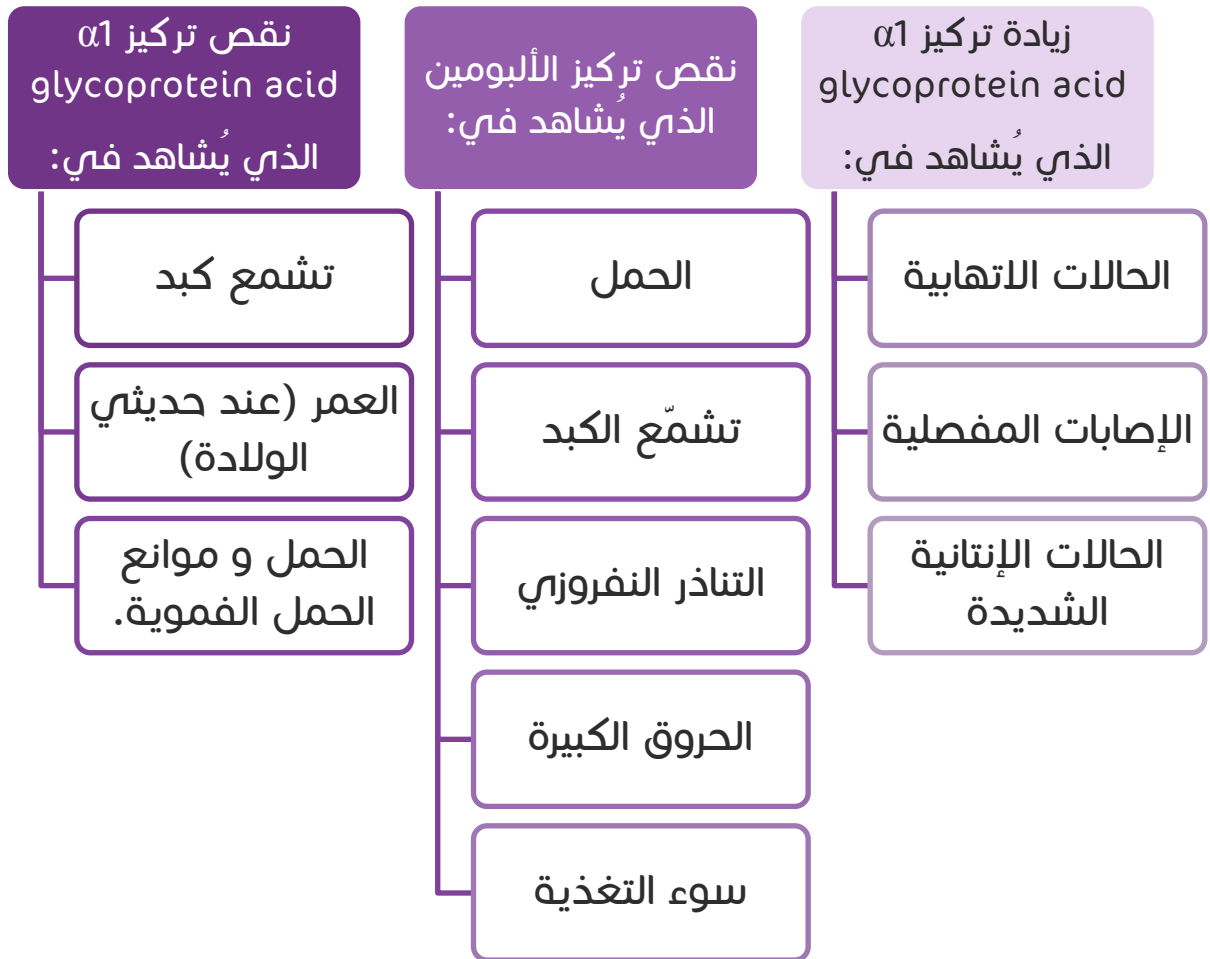
$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{V_d \times K}{CL} = \frac{V_d \times 0.693}{CL}$$



يُرجى إعادة فكرة تأثير حجم التوزع على انزياح الدواء مع قراءة التوضيح الخارجي لفهم الفكرة *-*



اضطراب بروتينات الدم تشمل الحالات التالية



إلى هنا تنتهي محاضرتنا *-*

لا تنسونا من صالح دعائكم



RBCs

الحرائك الدوائية (3)



د. سفير حبيب

03

11/03/2018

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم *

نعود إليكم مع المحاضرة الأخيرة في بحث الحرائك الدوائية ألا وهي محاضرة الاستقلاب والإطراح الدوائي، سنتحدث فيها عن كل من العمليتين بالتفصيل ومراحلهما....

الفهرس

الصفحة	الفقرة
3	استقلاب الدواء
7	أعضاء الاستقلاب ومراحله
8	تفاعلات الطور الأول
9	تفاعلات الطور الثاني
10	العوامل المؤثرة على استقلاب الدواء
14	الإطراح
15	الإطراح الكلوي الطبيعي
20	القياس الكمي للاستقلاب والإطراح
22	حفظ تسهل حفظ الأدوية
23	أوفر فيو

لسهولة الدراسة أضفنا عدة جمل توضح تداخلات الأدوية مع بعضها البعض ووضعهم في آخر المحاضرة، يرجى مراجعتها لسهولة دراسة فقرات التثبيط والحث الأنزيمي *

مقدمة ومراجعة

🔑 **علم الحرائك الدوائية:** هو العلم الذي يدرس مصير الدواء من لحظة دخوله إلى العضوية حتى خروجه منها.

🔑 كنا قد درسنا فيما سبق أن الحرائك الدوائية مكونة من **أربع مراحل:**

1. مرحلة الامتصاص.
2. مرحلة التوزيع.
3. مرحلة الاستقلاب.
4. مرحلة الإطراح.

🔑 وقلنا أن هذه المراحل متداخلة وليست متتالية زمنياً وأوضحنا ذلك.

🔑 تبحرنا في تفاصيل كل من المرحلتين الامتصاص والتوزيع، في هذه المحاضرة نختم بحث الحرائك الدوائية بالحديث عن مرحلتَي الاستقلاب والإطراح.

مثال لتوضيح المراحل السابقة: كيف يمشي الدواء في جسم الإنسان؟

- عند إعطاء دواء عن طريق الفم مثلاً، يتم امتصاصه في الأمعاء إلى الخلايا الظهارية.
- بعض هذه الخلايا الظهارية يمكن أن تملك **إنزيمات السيتوكروم P450** (CYP450)، لذلك يمكن أن تبدأ عملية استقلاب بعض الأدوية في الأمعاء.
- وبعد الامتصاص يمرّ الدواء عبر الدوران البابي (**العبور الكبدي الأولي**) إلى الكبد، وهناك أيضاً قسم من هذه الأدوية يمكن أن يتم استقلابها، فيحدث ضياع للمادة الدوائية نتيجةً لذلك.
- ثم يكمل الدواء طريقه إلى الدوران الدّموي العام ويبدأ **بعملية الانتشار والتوزيع** بمختلف الأنسجة بما فيها الكبد والكلية (عضوا التصفية والاستقلاب والإطراح).

إعطاء الدواء
فمويّاً

قد يخضع
للاستقلاب في
الأمعاء بإنزيمات
السيتوكروم P450

يُمتص عبر الدوران
البابّي

يخضع للاستقلاب
البدني بالعبور
الكبدي الأولي

يذهب إلى الدوران
الدّموي العام

تبدأ عملية الانتشار
والتوزيع

استقلاب الدواء (التحول الحيوي)

Drug Metabolism

- ❖ **استقلاب الدواء:** هو مختلف التبدلات الكيميائية التي يخضع لها الدواء في العضوية الحية والتي تؤدي إلى تكون المستقلبات.
 - ❖ قبل أن نبدأ بشرح مراحل وتفاعلات استقلاب الأدوية يجب أن نمرّ على مفهومين رئيسيين، كمراقبين خارجيين لتركيز الدواء في بلازما المريض كل فترة زمنية محددة، نُقسّم الأدوية لـ:
 - **حرائك الرتبة الأولى:** كلما مرّت فترة زمنية محددة نقص تركيز الدواء نسبة ثابتة.
 - **حرائك الرتبة صفر:** كلما مرّت فترة زمنية محددة نقص تركيز الدواء كمية ثابتة.
- لنفصل قليلاً....

حرائك الرتبة الأولى First-Order Kinetics

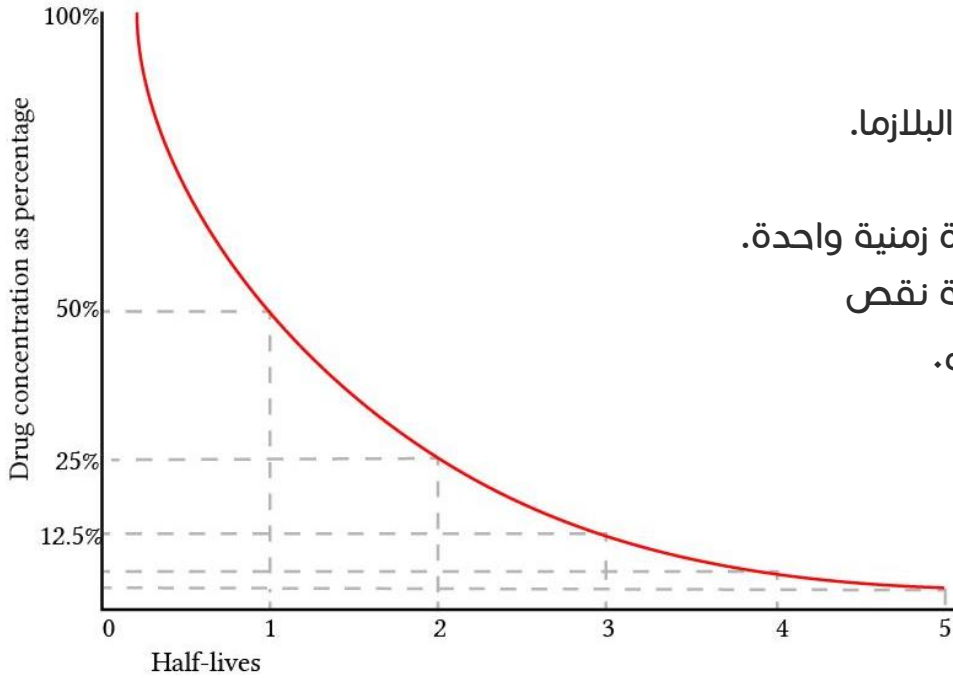
- ✍ يُستقلب جزء ثابت من الدواء (%) خلال وحدة من الزمن¹.
- ✍ إذاً يتناسب معدل استقلاب الدواء (التخلص من الدواء) طردياً مع مستواه البلازمي (تركيزه البلازمي).
- ✍ فكلما كان التركيز البلازمي للدواء أكبر كلما كانت كمية الدواء التي يتم التخلص منها أكبر في وحدة الزمن.
- ✍ لذا ينقص تركيز الدواء بشكل أُسي Exponentially (خطّي) مع مرور الزمن (توضح آخر الفقرة).
- ✍ معظم الأدوية تخضع للاستقلاب بهذه الطريقة (هام جداً).

العمر النصف الإطراحي Half-time of elimination ($T_{1/2}$):

- هو الزمن اللازم لينقص تركيز الدواء إلى النصف (50%) من مستواه السابق.
- تتميز الأدوية بنصف عمر إطراحي ثابت بغض النظر عن كمية الدواء في الجسم.
- مثال: إذا كان تركيز دواء في البلازما (80 ملغ/دل) وعمره النصف (4 ساعات، فإن المساق الزماني للتخلص من الدواء يكون على الشكل الآتي (جدول الصفحة القادمة).

¹ هكذا دُكرت بالسلايد، والمقصود بـ (جزء ثابت) نسبة ثابتة constant fraction

الزمن (ساعات)	4	4	4	4	4	4	4	4
تركيز الدواء البلازمي (ملغ/دل)	5	10	20	40	80			



هذا المخطط:

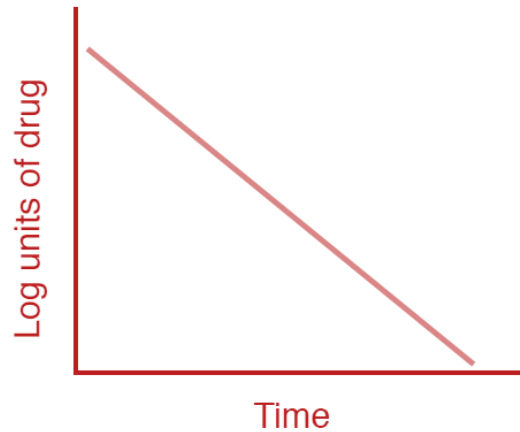
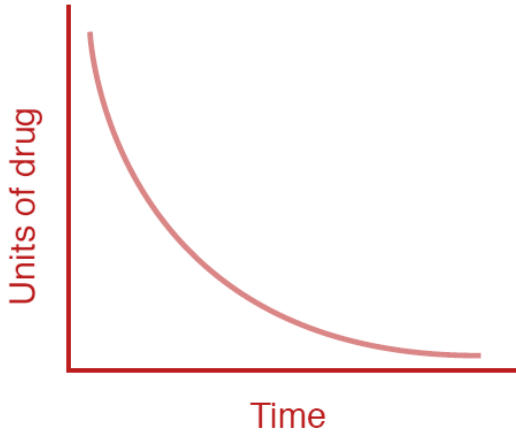
محور الـ y هو تركيز الدواء في البلازما.

محور الـ x هو زمن.

العمر النصف للدواء هو وحدة زمنية واحدة.

لاحظ: كلما ما مرّت وحدة زمنية نقص

تركيز الدواء لنصف ما كان عليه.



مخططين
من كابلان
لحرائك الرتبة
الأولى

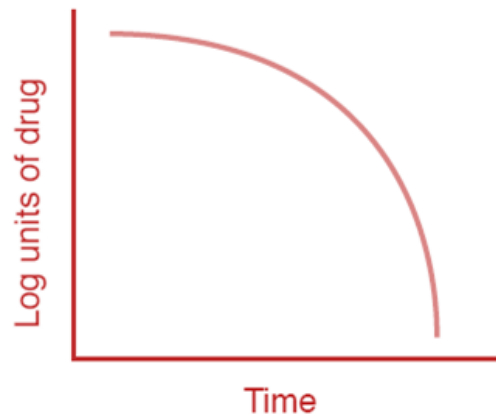
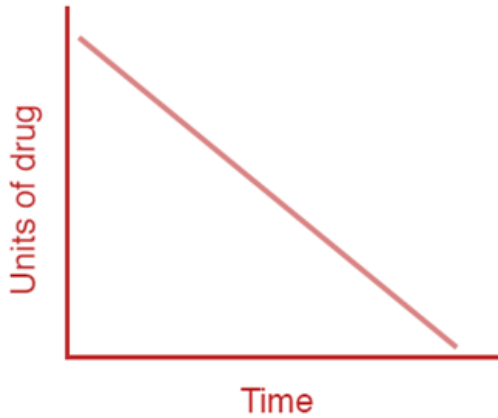
المخططين في يسار الصفحة: كلاهما يبين منحنى تركيز الدواء في البلازما نسبةً للزمن، حيث محور الـ y هو **تركيز** الدواء، بينما المحور x هو الزمن، ونلاحظ أنّ كلاهما ذو شكل مقعر. المخطط في اليمين: يبين منحنى لوغاريتم تركيز الدواء في البلازما نسبةً للزمن، فنلاحظ محور الـ y هو **لوغاريتم تركيز** الدواء، بينما المحور x هو الزمن، ونلاحظ شكله الخطي المستقيم.

توضيح هام جداً: إنّ منحنى حرائك الرتبة الأولى: شكله مقعر عندما يمثل المحور y تركيز الدواء، وشكله مستقيم عندما يمثل المحور y لوغاريتم تركيز الدواء، تُكتب بالأسلايد (ينقص تركيز الدواء بشكل أسّي **(خطّي)** مع مرور الزمن) وهي جملة غير دقيقة علمياً ولكن أوضحنا الأدق علمياً.

حرائك الرتبة صفر Zero-Order Kinetics

- ❖ يُستقلب **كمية ثابتة constant amount** من الدواء في وحدة الزمن.
- ❖ **لا يتناسب** معدل استقلاب الدواء (التخلص من الدواء) مع مستواه البلازمي.
- ❖ **الكمية المطروحة ليس لها علاقة مع المستوى البلازمي للدواء.**
- ❖ نتيجةً لذلك، ينقص تركيز الدواء في البلازما بشكل **غير خطي** مع مرور الزمن (توضح لاحقاً).
- ❖ تشاهد مثل هذه الحالة عند استعمال: الإيتانول Ethanol، الفينيتوين Phenytoin، الساليسيلات² Salicylates بتركيزه العلاجية العالية أو السمية.
- ❖ **مثال:** إذا كان تركيز الدواء (80ملغ/دل) ويُطرح منه (10 ملغ) كل (4) ساعات، فإن المساق الزمني للتخلص من الدواء يكون على الكل الآتي:

الزمن (ساعات)	4	4	4	4	4	4	4	4	4
تركيز الدواء البلازمي (ملغ/دل)	40	50	60	70	80	90	100	110	120

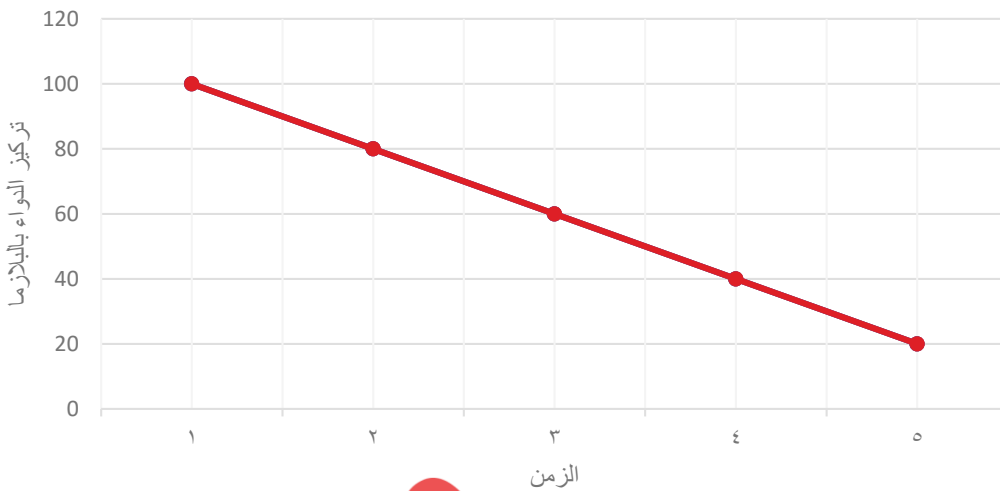


مخططات توضح منحنيات حرائك الرتبة صفر، محور x دائماً يمثل الزمن:

المخطط السفلي

والمخطط العلوي اليسار: محور y هو تركيز الدواء بالبلازما، لاحظ كلما مرّت وحدة زمنية نقص التركيز 20ملغ/دل.

المخطط العلوي اليمين: محور y يمثل لوغاريتم تركيز الدواء، لاحظ شكله غير المستقيم.



2 الأسبرين أحد مشتقات حمض الساليسيليك

توضيح هام جداً: إنَّ منحنى حرائك الرتبة الصفر: شكله مستقيم عندما يمثل المحور y تركيز الدواء، وشكله محدب (غير خطي) عندما يمثل المحور y لوغاريتم تركيز الدواء، تُكتب بالسلايد (ينقص تركيز الدواء في البلازما بشكل غير خطي مع مرور الزمن) وهي جملة غير دقيقة علمياً ولكن أوضحنا الأدق علمياً.

أهداف استقلاب الدواء

- ◆ عرّفنا استقلاب الدواء بأنه مختلف التبدلات الكيميائية التي يخضع لها الدواء في العضوية الحيّة والتي تؤدي إلى تكون المُستقلبات.
- ◆ إنَّ الجزيئات الدوائية هي مواد غريبة عن الجسم لذلك يعمل الجسم على التخلص منها.
- ◆ عملية التخلص من الأدوية تتم على شكلين:
 1. استقلاب الدواء إلى مُستقلب آخر أقل فعالية وأقل سمية.
 2. إطرَح الدواء مباشرةً عن طريق الكلية أو الصفراء.
- ◆ تتم معظم التحولات الحيوية للأدوية بتوسط إنزيمي.
- ◆ تعتبر التحولات الحيوية التي تخضع لها الأدوية عموماً تفاعلات دفاع من قبل العضويّة، وهدفها تحويل الدواء لجزيئات أقل سمية وأقل فاعلية من الجزيئة الدوائية الأولية (المركب الأصلي). ولكن هناك استثناءات:

7. هناك أدوية غير فعّالة تتحول في العضوية إلى مُستقلبات فعّالة:

مثال: الكورتيزون Cortisone طليعة دوائية تُستقلب في العضوية إلى الشكل الفعّال وهو الهيدروكورتيزون Hydrocortisone.

2. هناك أدوية لا تخضع لاستقلاب نهائياً:

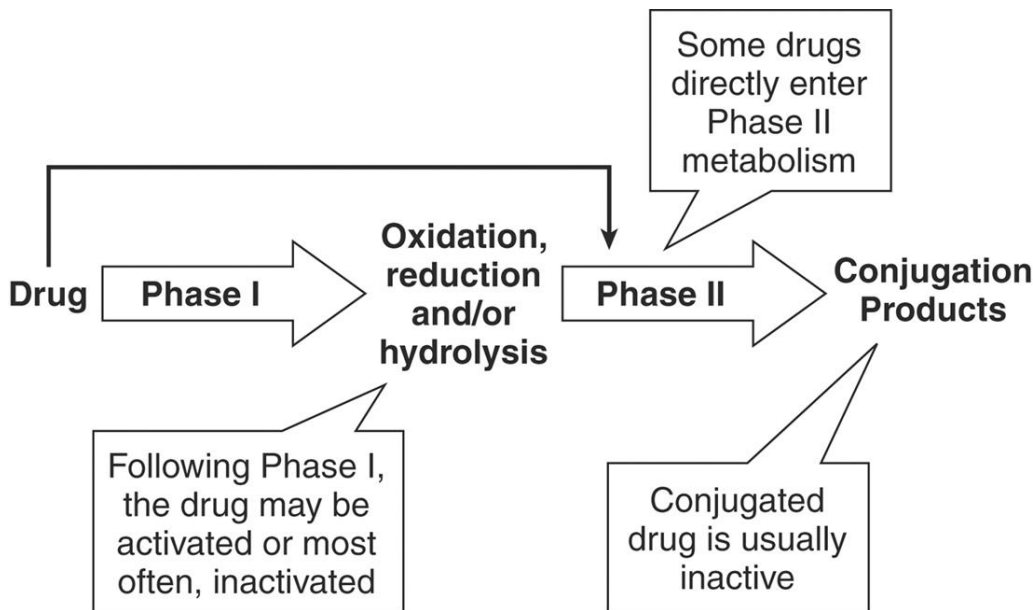
أي أنها تُطرَح بشكلها الكيميائي الأولي.

يُعَدّ المُستقلب الدوائي جزيئة جديدة لها حرائكها الخاصة ($V_d, Cl, T_{1/2}$)³.

³ لذلك لا تدخل في حساب حرائك الدواء الأصلي، ولاحظ كلمة (المُستقلب) أي سواء كان المُستقلب فعّالاً أو لا.

أعضاء الاستقلاب ومراحله

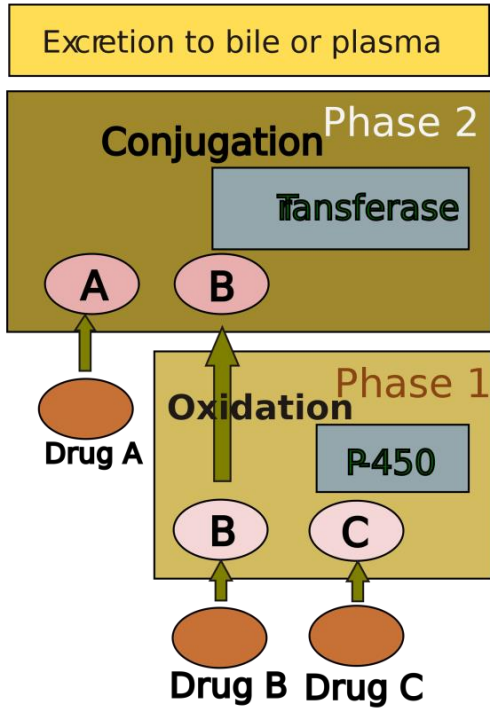
- ◆ يُعدّ **الكبد** المصدر الرئيسي لاستقلاب الدواء، لكن التحول الحيوي يمكن أن يتم في العديد من الأنسجة (مثل: الجلد، الرئتان، الكلية، الأمعاء...).
- ◆ **لا تستطيع الكلية التخلص من الأدوية المحبة للدسم** (لأنه يُعاد امتصاصها في النبيب المعوج البعيد DCT)⁴.
- ◆ لذا يجب أولاً أن تستقلب الأدوية الذّوابة في الدسم في الكبد -حتى يتم طرحها في الكلية- بالمرور بمجموعتين من التفاعلات العامة (أطوار استقلاب الدواء):
 - تفاعلات الطور الأول phase I
 - تفاعلات الطور الثاني phase II
- ◆ **الطور الأول** من استقلاب الدواء غالباً يحدث في الكبد، إذ تحتوي الخلايا الكبدية على عدد كبير من الإنزيمات التي تتدخل في التحول الحيوي، ومن هذه التفاعلات:
 - تفاعلات الأكسدة والإرجاع Oxidation-Reduction
 - تفاعلات الحلمة Hydrations
- والعنصر الرئيس في هذا النظام الإنزيمي هو **السيتوكروم P450**.
- ◆ **تفاعلات الطور الثاني** هي تفاعلات اقتران، والعنصر الأساسي المُقترن هو حمض الغلوكوروني.
- ◆ هنالك طريقة أخرى للتخلص من الأدوية المنحلة بالدسم ألا وهو الطرح عن طريق الصفراء.



مخطط يوضح طوري الاستقلاب والعمليات في كل منهما

⁴ فصل فيها لاحقاً

الحالات المُحتملة لاستقلاب الدواء:



1. **الدواء B:** يمر بالطور الأول ثم الثاني، إذ يدخل أولاً تفاعلات الأكسدة والإرجاع في الطور الأول، ثم يدخل في الطور الثاني بتفاعلات الاقتران ويتم تشكيل مركبات يتم التخلص منها عن طريق الكلية أو الصفراء. (وهو المثال النموذجي)
2. **الدواء C:** يدخل فقط في الطور الأول من الاستقلاب، ويتم التخلص من نواتجه مباشرة دون الدخول في الطور الثاني.
3. **الدواء A:** يدخل الدواء مباشرة في الطور الثاني دون المرور بالطور الأول، ويتم التخلص من النواتج.
4. **الاحتمال الرابع:** الدواء لا يدخل لا في الطور الأول ولا في الطور الثاني (لا يتم استقلابه نهائياً)، ويُطرح كما في شكله الأولي.
5. **الاحتمال الخامس:** يدخل الدواء في الطور الثاني ثم يدخل في الطور الأول (وهو احتمال نادر جداً).

نتحدث الآن عن كل طور من طوري الاستقلاب على حدة...

تفاعلات الطور الأول

أنواع التفاعلات في هذا الطور:

- 1) تتم تفاعلات **الأكسدة Oxidation** بشكل رئيسي في الميكروزومات الكبدية، وهي تستهلك NADPH والأكسجين الجزيئي، وتتم بواسطة السيتوكرومات CYP450.
- 2) تتم تفاعلات **الإرجاع Reduction** بشكل أقل شيوعاً، وهي لا تقتصر على الكبد بل يمكن أن تتم في الأمعاء بواسطة الفلورا الجرثومية.
- 3) تتم تفاعلات **الحلمهة Hydrolysis** في الكبد والعديد من الأنسجة (حتى في البلازما).

نواتج تفاعلات الطور الأول:

- إن التحولات الحيوية التي تتم عن طريق تفاعلات الأكسدة والإرجاع والحلمهة **تُدعى استقلاب الطور الأول** الذي يؤدي إلى تشكل مُستقلبات تكون المجموعة الوظيفية فيها غالباً: جذر الهيدروكسيل (-OH)، أو جذر الأمينات (-NH₂)، أو جذر الكربوكسيل (-COOH).

- هذه **المجموعات الوظيفية هي التي تخضع لعملية الاقتران** بتفاعلات الطور الثاني.

لذلك إذا كان الدواء بالأصل يحتوي على إحدى هذه المجموعات في تركيبه فإنه لا يقوم بتفاعلات الطور الأول وإنما يذهب إلى الطور الثاني مباشرة.⁵

نذكر لمحة عن جملة السيتوكروم P450 (CYP450):

- تعدّ مهمة لاستقلاب العديد من المركبات داخلية المنشأ (الشحوم، الستيروئيدات...) والتحول الحيوي للمواد خارجية المنشأ.
- تتركب من مجموعة من النظائر الإنزيمية وتتوضع في معظم الخلايا وخصوصاً في الكبد والسبيل المعدي المعوي.
- توجد 6 نظائر إنزيمية مسؤولة عن معظم التفاعلات التحفيزية، وهي: (CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9/10, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19).
- قد يكون الدواء الواحد ركيزة لأكثر من نظير إنزيمي.
- قد تبدي هذه النظائر الإنزيمية **تغاييراً وراثياً** (خاصة CYP2D6)، الأمر الذي يتطلب أنظمة جرعات فردية⁶ وتحديد الاستجابات العلاجية والتأثيرات غير المرغوبة. فالتأثير السمي عند بعض الأفراد قد يكون علاجي عند آخرين، ولكن لحسن الحظ هذه حالات نادرة جداً.

تفاعلات الطور الثاني

- تفاعلات الطور الثاني هي تفاعلات اقتران.
- إن المجموعات الوظيفية الناجمة عن تفاعلات الطور الأول تخضع لعمليات الارتباط أو الاقتران.
- تتم تفاعلات الاقتران مع:

- حمض غلوكوروني Glucuronic Acid: وهي الآلية الرئيسية.
- حمض الكبريت أو السلفات Sulfate.
- الحموض الأمينية: مثل الغلوتاتيون Glutathione والجليسين Glycine.
- حمض الخل أو الأسيتات (الأسئلة) Acetate.
- من الأرشييف: الميتل.

⁵ مثل الدواء A في المثال السابق، تعليق خارجي: لذلك نلاحظ أن هدف الطور الأول بالعموم هو إضافة زمرة وظيفية تستطيع الارتباط بأحد المركبات بالطور الثاني وبالتالي زيادة انحلالية الدواء بالماء وطرحه (تذكر الكلية لا تستطيع التخلص من الأدوية المُحببة للدسم)

⁶ تعديل الجرعات بشكل فردي.

تكون جملة الاقتران ناقصةً عند حديثي الولادة مما يعرضهم لبعض المشاكل، ومن الأمثلة على ذلك دواء كلورامفينيكول Chloramphenicol.

نواتج تفاعلات الطور الثاني:

- تكون النواتج النهائية للطور الثاني مركبات **قطبية أكثر انحلالية بالماء** من الدواء الأصلي مما يُسهّل إخراجها في البول أو الصفراء.
- تكون النواتج النهائية للطور الثاني **عادةً مركبات أقل فعالية** من المركب الأصلي، عدا بعض الاستثناءات مثل (Morphine-6-Glucuronide) الذي يكون له فعالية أكبر من المورفين نفسه.
- يمكن لبعض الأدوية أن تخضع لتفاعلات الطورين الأول والثاني، أما الأدوية التي تملك المجموعات الوظيفية (الهيدروكسيل، الكربوكسيل، الأمينات) فيمكن أن تدخل فوراً في الطور الثاني دون المرور بالطور الأول.
- يمكن لأدوية أن تخضع أولاً لتفاعلات الطور الثاني ثم تدخل لتفاعلات الطور الأول، مثال: يتم أستلة الأيزونيازيد Isoniazid أولاً ثم يُحلّمه إلى Isonicotinic Acid.

العوامل المؤثرة على استقلاب الدواء

هناك عدة عوامل تؤثر على استقلاب الدواء أهمها:

7. عوامل تتعلق بالمريض:

- تبدلات ذات منشأ **وراثي**: مثال: أستلة الأيزونيازيد isoniazide (هناك فروق في عمل الإنزيم):
 - بعض الناس لديهم أستلة سريعة له ($T_{1/2} = 1h$).
 - البعض الآخر لديه أستلة بطيئة ($T_{1/2} = 3h$).
- تبدلات ذات منشأ **فيزيولوجي**: مثلاً يكون استقلاب الأدوية عند الوليد أبطأ منه عند الكهل.
- تبدلات ذات منشأ **مرضي**: مثل إصابات الكبد المتقدمة (لذلك في الإصابات الكبدية المتقدمة نُفضل إعطاء أدوية لا تخضع للاستقلاب الكبدي، أو أدوية تستقلب بالكبد ولكن بكميات قليلة).

2. عوامل تتعلق بالمشاركات (الدوائية):

↳ الحث الإنزيمي.

↳ التثبيط الإنزيمي.

سنحدث بالتفصيل عن كل منهما...

التثبيط الإنزيمي Enzymatic inhibition

- **تمهيد:** ليكن لدينا دواء (A) و (B)، أحد هذين الدوائين (A مثلاً) يثبط الإنزيمات المسؤولة عن استقلاب الآخر (B)، مما يؤدي إلى زيادة فعالية الآخر (B).
- **التثبيط الإنزيمي (كتعريف عام من الأرشفة):** وفيه يتم تثبيط الإنزيمات المسؤولة عن استقلاب دواء معين فيزداد تركيزه في البلازما وتزداد فعاليته.
- يتم اللجوء إلى التثبيط الإنزيمي **عمداً** باستعمال مثبّط إنزيمي.
- **مثل:** مثبّطات MAO أو مثبّطات الكولين استيراز (مما يؤدي إلى تراكم الأسيتيل كولين).
- أو يحدث التثبيط الإنزيمي **مصادفةً** لدى استعمال بعض الأدوية التي لا تملك عادةً تأثيراً مثبّطاً.

أمثلة:

- يثبط السيميتدين Cimetidine (مضاد هيستامين H₂ ومثبّط الإفراز الحمضي المعدي⁷) حلمة العديد من الأدوية مثل الوارفارين Warfarin (مميع دموي).
- يثبط الأوميبرازول Omeprazole (مثبّط الإفراز الحمضي المعدي) النظائر الإنزيمية المسؤولة عن استقلاب الوارفارين Warfarin.
- يثبط فالبورات الصوديوم Na Valproate (مضاد صرع) حلمة الفينوباربيتال Phenobarbital (مضاد صرع).

ملاحظات:

- قد يحدث تثبيط إنزيمي نتيجة تداخلات دوائية - غذائية.
- مثلاً: يتباطأ تقويض بعض الأدوية (مثل: حاصرات الكالسوم Ca Inhibitors، السيكلوسبورين Cyclosporine) بعد تناول عصير الليمون الهندي نتيجة تثبيط CYP450 من النمط (3A4).
- من أهم الأدوية المثبّطة لـ CYP450 هي:
- الكيتوكونازول Ketoconazole (مضاد فطور).
- الإريثرومايسين Erythromycin (مضاد حيوي).
- ريتونافير Ritonavir (مضاد فيروساتي).
- السيميتدين Cimetidine (مضاد هيستامين H₂).

في الصفحة التالية بعض الشرح عن الأدوية سابقة أو لاحقة الذكر...

⁷ To understand: H₂ antagonists, sometimes referred to as H₂RA and also called H₂ blockers, are a class of medications that block the action of histamine at the histamine H₂ receptors of the parietal cells in the stomach. This decreases the production of stomach acid.

شرح عنه	الدواء بالعربي	الدواء بالإنجليزي
<ul style="list-style-type: none"> ● وحيدات الأمين هي الكاتيكولامينات (الأدرينالين والنورأدرينالين والدوبامين) والسيروتونين. ● أوكسيداز وحيدات الأمين MAO هي إنزيمات تعمل على استقلاب وحيدات الأمين. ● مثبطات MAO تُستعمل في داء باركنسون وكمضادات اكتئاب. 	<p>مثبطات أوكسيداز وحيدات الأمين</p>	<p>Monoamine oxidase (MAO) inhibitors</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● تمنع إنزيم الكولين استيراز من تفكيك الأسيتيل كولين. ● يتم استعمالها بعد التداخلات الجراحية من أجل تدبير عمليات الشلل أو الوهن المعوي أو المثاني الذي قد يحدث بعد التداخلات الجراحية، وتُستعمل أيضاً لإنهاء تأثيرات المرخيات العضلية كالكوارار. ● قد يتم استعمالها بشكل خاطئ، مثلاً المبيدات الحشرية تحوي على مثبطات الكولين استيراز، فالتسمم بها قد يؤدي للموت. 	<p>مثبطات الكولين استيراز</p>	<p>Cholinesterase inhibitors</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● مميع دموي. ● هامش أمانه ضعيف (أي نتقل بسرعة من التركيز العلاجي إلى التركيز السمي). 	<p>الوارفارين</p>	<p>Warfarin</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● من مثبطات إفراز الحمض المعدني (Anti H₂). ● يثبط حموضة الوارفارين، مما قد يسبب نزف. 	<p>السيميتدين</p>	<p>Cimetidine</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● مثبط إفراز الحمض المعدني (مثبط لمضخة البروتون). ● يثبط النظائر الإنزيمية المسؤولة عن استقلاب الوارفارين، مما قد يسبب نزف. 	<p>الأوميبرازول</p>	<p>Omeprazole</p>
<ul style="list-style-type: none"> ● مضاد اختلاج، يثبط حموضة الفينوباريتال. ● يمكن استعماله مع الفينوباريتال لمعالجة نوبات الصرع. 	<p>فالبروات الصوديوم</p>	<p>Na Valproate</p>
<p>مضاد فطري</p>	<p>الكيوتوكونازول</p>	<p>Ketoconazole</p>
<p>مضاد حيوي</p>	<p>الإريثرومايسين</p>	<p>Erythromycin</p>
<p>مضاد فيروسي</p>	<p>ريتونافير</p>	<p>Ritonavir</p>
<p>مضاد للقلق</p>	<p>الميبروبامات</p>	<p>Meprobamate</p>
<p>مهدئ أو منوم</p>	<p>الكاربامازيبين</p>	<p>Carbamazepine</p>

الحث الإنزيمي Enzymatic stimulation

● **تمهيد:** ليكن لدينا دواء (A) و (B)، يقوم أحد هذين الدوائين (A مثلاً) بتحفيز الأنزيم

المسؤول عن تفكيك الدواء الآخر (B)، مما يؤدي إلى نقص فعالية الأخير (B).

● إن الحث الإنزيمي ظاهرة غير آنية وعكوسة، وتتناقض وتزول مع الزمن.

● وهي عملية خاصة ونوعية.

● قد تكون منشأ لتداخل دوائي في طور الحرائك الفارماكولوجية.

● **الحث الإنزيمي (كتعريف عام من الأرشفة):** وهي عملية خاصة ونوعية يتم فيها حث

الأنزيمات المسؤولة عن استقلاب دواء معين فينقص تركيزه في البلازما وتنقص فعاليته.

● من الأدوية الحادثة للإنزيمات:

1) الفينوباربيتال Phenobarbital (مضاد صرع).

2) الريفامبيسين Rifampicin (مضاد حيوي): ينقص التراكيز البلازمية لمثبطات الـ Protease

(مثبطات البروتياز هي أدوية مضادة للفيروسات، تستعمل مثلاً لمعالجة الإيدز).

3) الميبروبامات Meprobamate (مضاد قلق).

4) الكاربامازيبين Carbamazepine (مهدئ ومنوم).

نتائج الحث الإنزيمي:

■ من الناحية الدوائية:

○ فقدان أو تناقص فعالية دواء أو أدوية أخرى تتعطل بالتفاعلات الإنزيمية نفسها.

○ استعمال **الريفامبيسين:**

■ إن الريفامبيسين يؤدي لتسريع استقلاب الكورتيزول عند استعمالهما معاً، مما يؤدي

لنقص فعالية الكورتيزول. مثلاً مرضى الربو يستعملون الكورتيزول وموسعات القصبات

عند نوبات الربو، عند إصابتهم بإنتان ما (إنتان بولي مثلاً) واستعمال الريفامبيسين مع

الكورتيزول، تنقص فعالية الكورتيزول المضادة للالتهاب.

■ إن الريفامبيسين يؤدي لعدم فعالية مانعات الحمل الفموية، فإذا استعمل معاً قد يؤدي

ذلك لحدوث حمل غير مرغوب.

○ يمكن للتبغ أن يبدل استقلاب العديد من الأدوية فيسرّع تعطيها (مثل البروبرانولول

Propranolol (حاصر بيتا)، التيوفيلين Theophylline (موسع قسبي)).

■ من الناحية المرضية (من السلايد، لم يتحدث عنه الدكتور):

قد يؤدي استعمال دواء حاث عند بعض المرضى الذين يشكون من عوز كامن أو ظاهر لبعض مراحل تصنيع الكريات الحمر إلى زيادة فعالية Amino-Levulinic Acid Synthase (إنزيم يحفز الطور البدئي لاصطناع الكريات الحمر)، وبالتالي تراكم البورفيرين وحدوث نوبات البورفيريا.

لمن أراد التوسع قليلاً ومتابعة كابلان، يُرجى مشاهدة فيديو كابلان:
Pharm1_Sec01_Ch01e_Biotransformation

بعد أن انتهينا من مرحلة الاستقلاب، ننتقل لدراسة الإطراح الدوائي....

الإطراح الدوائي Drug Elimination

مفهوم الإطراح الدوائي وأعضائه

- ❖ **الإطراح الدوائي:** هو مجموعة من التطورات الفاعلة أو المُفعّلة التي تسمح للعضوية بالتخلص من الدواء ومُستقلباته.
- ❖ **تعتبر الكلية العضو الرئيس** المسؤول عن الإطراح (عبر البول) وكذلك الكبد (عبر الصفراء).
- ❖ وتعدّ الرئتان المكان الرئيس لإطراح الأدوية الغازية والسائلة الطيارة.
- ❖ كما يتم **الإطراح بطرق أخرى** ثانوية أقل أهمية منها: اللعاب، الجهاز الهضمي في البراز، الحليب، العرق.

طرق الإطراح الصناعية

- طرق الإطراح الصناعية:** هي طرق الإطراح التي لا تقوم بها العضوية بشكل طبيعي مثل:
- (a) **الإطراح الهضمي المُحرّض:** بحالة بعض التسممات الغذائية نقوم إما بتحريض الإقياء أو تحريض الإسهال عن طريق زيادة حركية الأمعاء.
 - (b) **الإطراح الكلوي المُسرّع:** بحالة التسممات الدوائية نقوم بتغيير Ph البول لتسريع إطراح بعض الأدوية.
 - (c) **الإطراح الاصطناعي في حال قصور الكلية المتقدم:** نلجأ للكلية الاصطناعية أو غسيل الكلية (التحال الدموي والتحال البريتواني).

الإطراح الكلوي الطبيعي

❖ يتم إطراح معظم الأدوية عن طريق البول بشكلها الأولي أو بعد خضوعها للتبدلات الحيوية في الكبد.

❖ تتميز الكلية **بصبيب دموي مرتفع**: حوالي 1400 مل/الدقيقة (ربع نتاج القلب).

❖ يتم الإطراح الكلوي بتعاضد ثلاث آليات:

1. الرشح الكبيبي.
2. منع عود الامتصاص الأنبوبي.
3. الإفراز الأنبوبي.

الرشح الكبيبي Glomerular filtration

❖ تدخل الأدوية إلى الكلية عبر **الشرايين الكلوية** التي تنقسم إلى ضفائر شعرية كبيبية.

❖ يرشح الدواء بقسمه **الحُر فقط غير المرتبط بالألبومين** عبر الفسحات الشعرية لمحفظة بومان كجزء من الرشاحة الكلية.

❖ تسلك الكبيبة الكلوية سلوك **مصفاة غير اصطفائية**، لأن معيار عملها هو **الوزن الجزيئي**.

حيث تسمح بمرور جميع المواد التي وزنها الجزيئي أقل من 65000 دالتون⁸ (أي أقل من 65 كيلو دالتون).

❖ هناك عامل آخر مُساهم في

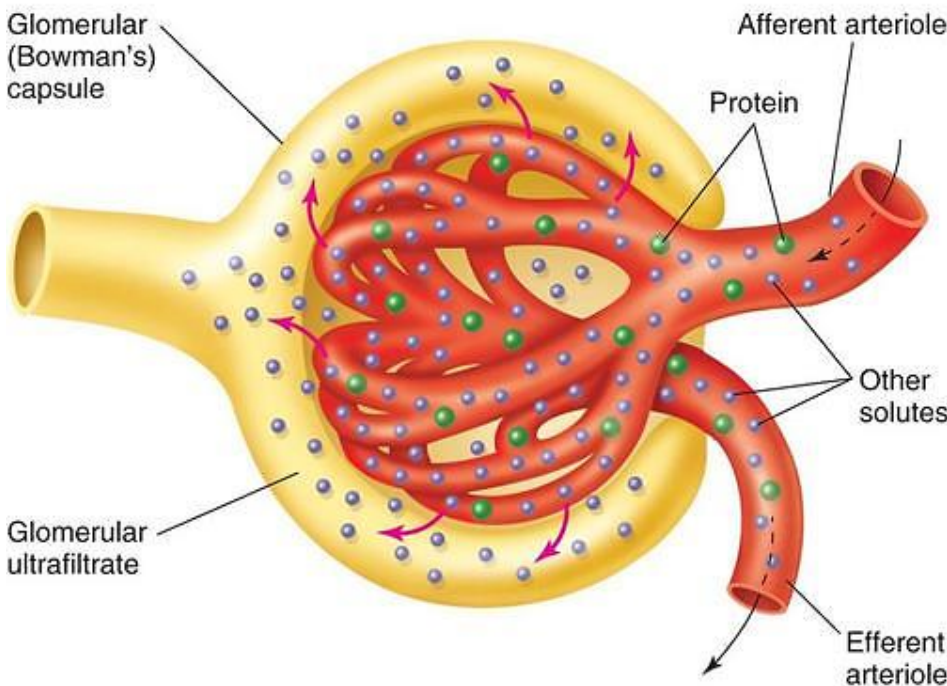
الرشح الكبيبي هو: **ارتباط**

الجزئيات بروتينات البلازما.

❖ لا تؤثر الذوبانية بالدهن

والباهاء Ph على الرشح

الكبيبي.



إذن يعتمد الرشح الكبيبي على الوزن الجزيئي للدواء وعلى ارتباطه بروتينات البلازما.

صورة رائعة توضح محفظة بومان والشريان الكلويان، لاحظ أن

بروتينات البلازما عادةً لا ترشح ولا ترشح الأدوية المرتبطة بها..

⁸ للاطلاع: الدالتون وحدة لقياس الأوزان الذرية وتساوي تقريباً $1.660539040(20) \times 10^{-27}$ kg، وسُقيت دالتون نسبةً للعالم الشهير جون دالتون.

الإفراز الأنبوبي الفاعل Active Tubular Secretion

❖ إن الأدوية التي لم تنقل بالرشح الكبيبي تغادر الكبيبة عبر الشُرينات الصادرة التي تشكل ضفيرة شعرية مُحيطَة بلمعة النفرون في الأنبوب القريب.

❖ فيتم إفراز العديد من المركبات في مستوى **الأنبوب القريب** (PCT) من النفرون الكلوي **بشكل فاعل**.

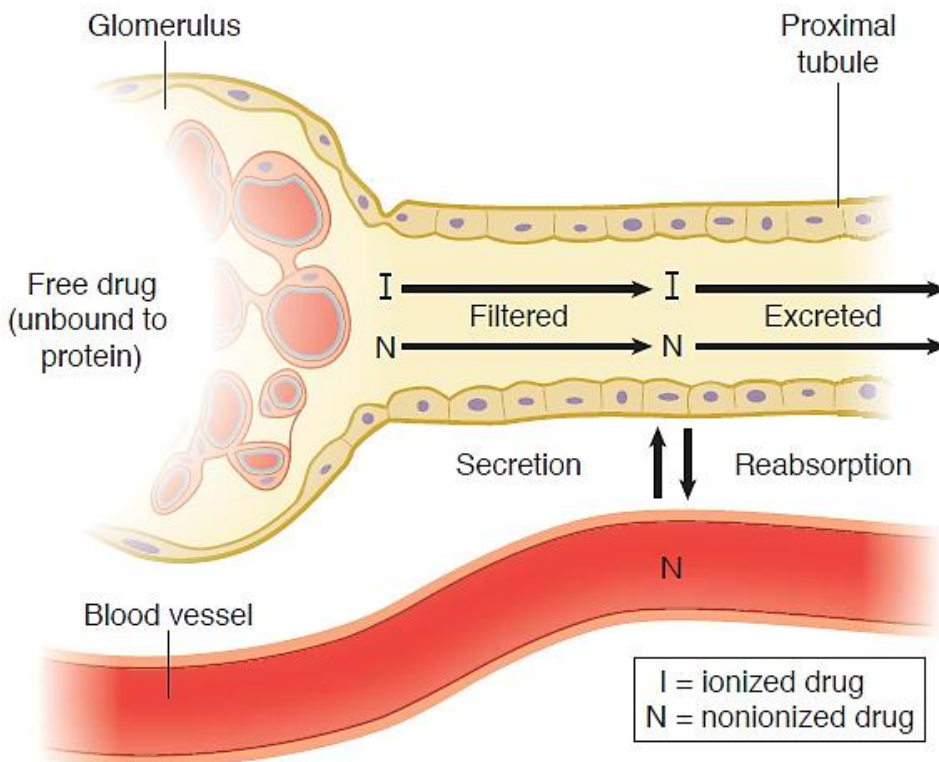
❖ يحتاج الإفراز الأنبوبي الفاعل إلى نواقل خاصة وإلى طاقة (إفراز فاعل).

❖ تتميز أجهزة النقل **بنوعية منخفضة** وتستطيع نقل العديد من المركبات لذلك يمكن أن يحدث تداخل ومنافسة بين الأدوية (نتيجة وجود عدد محدود من النواقل):

✓ يُستعمل البروبيبنيسيد Probenecide (حمض عضوي ضعيف) لزيادة التراكيز البلازمية للبنسلين من خلال تأخير إطراره (أي يمنع البروبيبنيسيد إفراز البنسلين في مستوى الأنبوب القريب فيزداد تركيزه في الدوران الدموي وتزداد فعاليته).

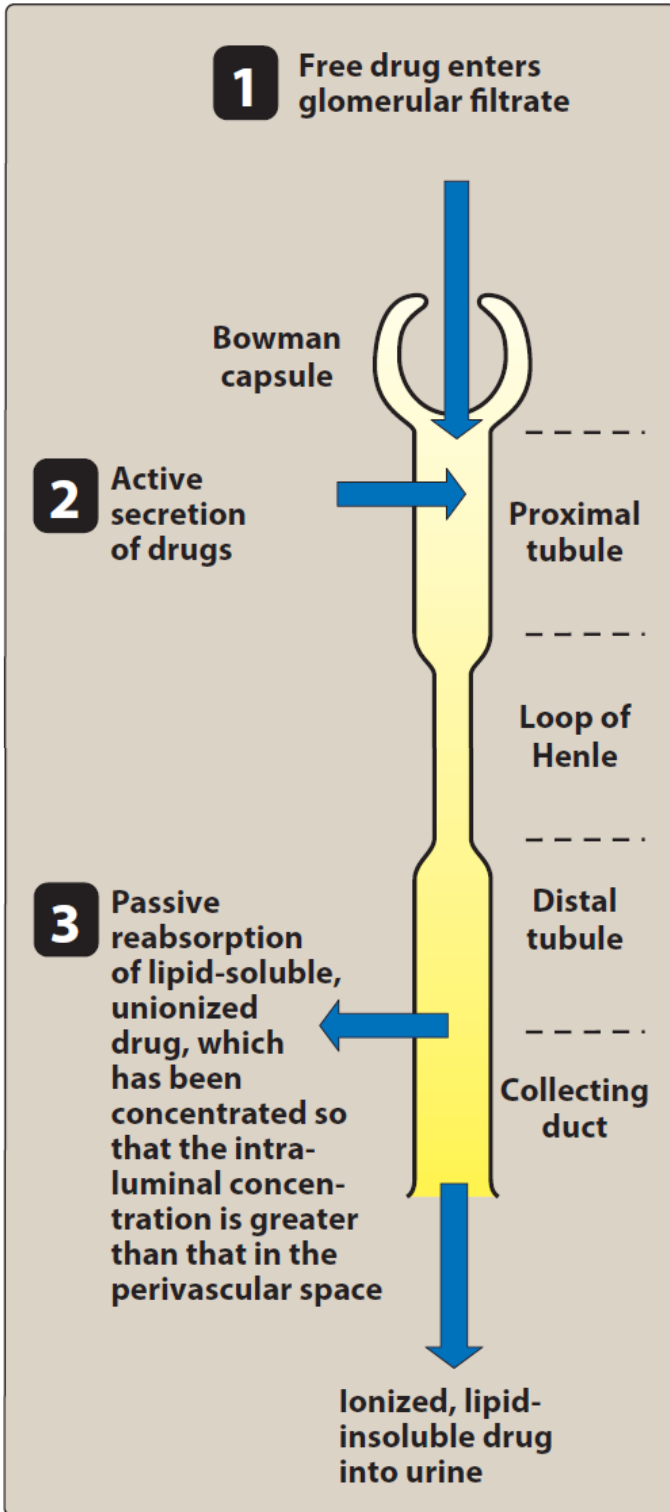
✓ يزيد البروبيبنيسيد Probenecide من تصفية حمض البول من خلال تثبيط عود امتصاصه في الأنبوب القريب.

❖ **تكون آليات الإفراز النيببي غير مكتملة عند الولدان والخدم** لذلك يمكن أن يكون لبعض الأدوية تأثيرات سمية وغير مرغوبة عند الوليد.



صورة توضح كل من الكبة الكلوية وعملية الرشح وعمليتي إعادة الامتصاص والإفراز الكلوي..

عود الامتصاص الأنبوبي Tubular Reabsorption



⚡ عندما يتحرك الدواء باتجاه **الأنبوب البعيد** يتكثف ويزداد تركيز عناصره متجاوزاً التركيز في المسافة حول الأوعية، فيحدث عود الامتصاص الأنبوبي من خلال مرور الجزيئات من لمعة الأنبوب البعيد نحو الدم.

⚡ الدواء **غير مشحون** يمكن أن ينتشر إلى خارج لمعة الأنبوب عائداً إلى الدوران الدموي، ولكي يتم إخراج الدواء يجب **منع** عود امتصاصه.

⚡ يتم عود الامتصاص الأنبوبي **بأليتين**: فاعلة ومنفلة.

⚡ **بعض الأدوية لا يُعاد امتصاصها وذلك بسبب وزنها الجزيئي الكبير:**

- Paraaminohipuric Acid
- Insulin
- Mannitol

⚡ إن عود الامتصاص الفاعل يشمل بشكل أساسي:

- (1) **المواد الداخلية** Glucose, Na^+ , K^+ , Uric Acid, Amino Acids.

- (2) **بعض الأدوية المشابهة لمادة داخلية** المنشأ مثل A Methyl Dopa (دواء خافض للضغط) الشبيه بـ L-Dopa.

الصورة أعلاه توضح الآليات الثلاثة للإخراج الكلوي:

1. الرشح الكبيبي: وهو يدخل كمية من الدواء مع الرشاحة.

2. الإفراز الفعّال: وهو يزيد من تركيز الدواء في البول.

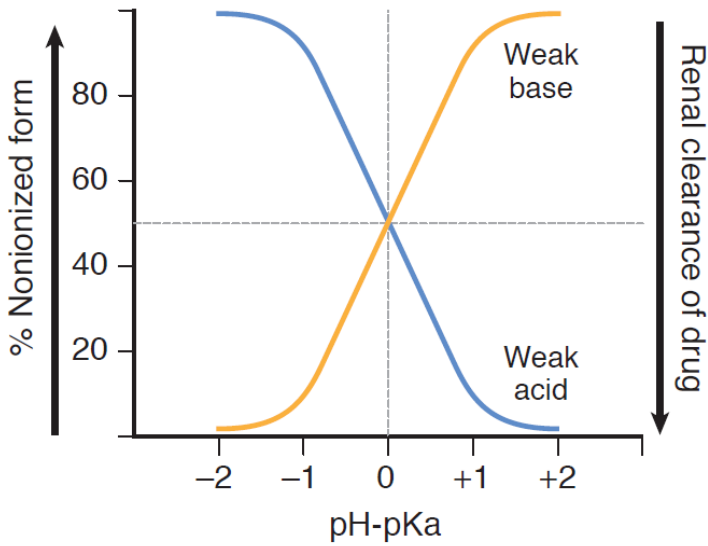
3. عود الامتصاص: إذا حدث عود امتصاص فينقص تركيز الدواء المطروح، لاحظ أنه إذا كان تركيز الدواء في البول أعلى من تركيزه في الشريان المجاور يحدث عود امتصاص منفعل، ومن الشروط اللازمة لعود الامتصاص أن تكون الجزيئة ذوابة في الدسم وغير مؤينة.

تأثير pH البول على عود الامتصاص الأنبوبي للدواء:

📌 تمهيد خارجي:

📌 ذكرنا في المحاضرة 1 صفحة 13 كيفية تأثير pH الوسط على امتصاص الدواء، وهنا سنذكر كيفية تأثير pH البول في إخراج الدواء بالاعتماد على المفاهيم السابقة.

📌 حمضنة البول Acidification of urine (أي جعل البول أكثر حموضة) يؤدي لزيادة الشكل الأيوني للأدوية الأسس الضعيفة مما يؤدي لزيادة الإخراج الكلوي للدواء.

📌 قلونة البول Alkalinization of urine

(أي جعل البول أكثر قلوية) يؤدي لزيادة الشكل الأيوني للأدوية الحموض الضعيفة مما يؤدي لزيادة الإخراج الكلوي للدواء.

📌 المخطط المجاور من كابلان: محور الـ y يمثل نسبة الشكل غير المؤين، محور الـ x هو ناتج طرح $pH - pKa$ (عندما يكون الناتج سلبياً يكون $pH < pKa$ ، عندما يكون الناتج إيجابياً يكون $pH > pKa$)، لاحظ

الأدوية الحموض الضعيفة يزداد امتصاصها في الأوساط الحمضية ويزداد إخراجها في الأوساط القلوية، وبالعكس بالنسبة للأدوية القلوية الضعيفة. انتهى التمهيد الخارجي

📌 العوامل المؤثرة على عود الامتصاص: 1. PH البول. 2. Pka الخاص بالمادة الدوائية.

📌 تعتمد الصفة المعتدلة للحموض والأسس على Pka الخاص بها وعلى باهاء Ph الوسط، من هنا تأتي أهمية تبديل Ph البول (لكون الـ Pka ثابت لكل دواء) من أجل زيادة الشكل الأيوني لبعض الأدوية وبالتالي منع عود امتصاصها وزيادة إخراجها.

📌 لذلك نلجأ عادةً إلى تبديل Ph البول في سياق زيادة إخراج دواء معين لمعالجة التسممات الدوائية:

- عند تناول جرعة مفرطة من الفينوباربيتال (دواء حمضي ضعيف) يمكن إعطاء Bicarbonate التي تقلون البول (تجعل وسطه قلوية) فتحافظ على الفينوباربيتال بشكل منتشر فينقص عود امتصاصه ويبقى في البول.
- أما إذا كان الدواء أساساً ضعيفاً فيمكن تحميض البول بكلور الأمونيوم NH_4Cl من أجل زيادة تصفية الدواء.

▪ Ph البول يتراوح بين (8 - 4.5) لذلك فالمركبات الأكثر حساسية لتبدل Ph البول هي تلك التي تملك Pka بين 7.5 - 5.

ملاحظات خارجية مُلخّصة:

- ✓ الجزيئات الدوائية الحرة غير المرتبطة هي فقط من تخضع للرشح الكبيبي.
- ✓ يرشح كل من الشكلان المؤين وغير المؤين.
- ✓ تخضع الأشكال غير المؤينة فقط للإفراز وإعادة الامتصاص.
- ✓ الأشكال المؤينة محبوسة في الرشاحة الكلوية.
- ✓ من كابلان: أشهر المواد التي تحمض البول: NH_4Cl , vitamin C, cranberry juice.
- ✓ من كابلان: أشهر المواد التي تقلون البول: $NaHCO_3$, aceta zolamide.
- ✓ دائماً تذكر أن الشكل المؤين من الدواء لا يُمتص في الأنبوب الهضمي ولا يُعاد امتصاصه في النفرون الكلوية، على عكس الشكل غير المؤين الذي يُمتص في الأنبوب الهضمي ويُعاد امتصاصه في النفرون الكلوي.
- ✓ الأدوية الحمضية الضعيفة يزداد شكلها غير المؤين في الأوساط الحمضية (ph أقل من pka) ويزداد شكلها المؤين في الأوساط القلوية (ph أكبر من pka) وبالعكس للأسس الضعيفة.

العوامل المؤثرة في الإطراح الكلوي

- يتناقص الإطراح البولي للأدوية:
- في سياق قصور الكلية.
- مع التقدم بالسن (تراجع الوظيفية الكلوية).
- يمكن تقييم درجة القصور عن طريق قياس **تصفية الكرياتينين الكلوي**.
- يجب **تعديل المقدار الدوائي** للأدوية ذات الإطراح الكلوي المسيطر لمرضى القصور الكلوي، أو **تغييره** لدواء يطرح في الصفراء.

لمن أراد التوسع قليلاً ومتابعة كابلان، يُرجى مشاهدة فيديو كابلان:

Pharm1_Sec01_Ch01f_Elimination



ننهي محاضرتنا بفقرة القياس الكمي
متحدثين عن القوانين الرياضية للإطراح
والاستقلاب....

القياس الكمي للاستقلاب والإطراح

❖ إن القدرة الكلية للعضوية على التخلص من مركب معين تدعى **التصفية**.

❖ **التصفية Clearance**: هي الحجم البلازمي الذي يتم تخليصه من الدواء خلال زمن معين (مل/الدقيقة).

❖ التصفية الكلية تساوي مجموع التصفية لكل الأعضاء التي تساهم في الاستقلاب والإطراح.

❖ **إن مفهوم التصفية الذي يتم بشكل رئيسي في الكبد والكلى** يغطي مرحلتين متكاملتين:

▪ **الاستقلاب**: التبدلات الحيوية التي تطرأ على المركب الأصلي في مختلف الأعضاء (الكبد، الأمعاء، الجلد...) وتحوله إلى مُستقلبات.

▪ **الإطراح الدوائي**: إطراح المركب غير المتبدل⁹ (بشكله الأولي دون أن يخضع للاستقلاب) بالطرق التقليدية (الكلى، الطرق الصفراوية، العرق، الدمع...).

التصفية الكبدية Hepatic Clearance

❖ تشمل **التصفية الاستقلابية والتصفية الصفراوية**.

❖ تعتمد التصفية الاستقلابية على:

a) التصفية الذاتية (الداخلية) Intrinsic وهي قدرة الأنزيمات الكبدية على استقلاب الدواء بمعزل عن العوامل الأخرى (كالصبيب الدموي مثلاً).

b) الجزء الحر من الدواء في البلازما.

❖ التصفية الصفراوية: هي قدرة الجهاز الصفراوي على التخلص من الدواء، وتتأثر بشكل رئيس الأدوية ذات الوزن الجزيئي المرتفع.

العوامل المؤثرة في التصفية الكبدية

(1) **العوامل التي تؤثر في الصبيب الدموي الكبدي**: قصور القلب، الوجبات الغذائية، بعض

الأدوية (حاصرات بيتا، Verapamil وهو أحد حاصرات الكلس).

(2) **العوامل التي تؤثر في التصفية الذاتية**: الحث أو التثبيط الأنزيمي، التبدلات الوراثية،

القصور الكبدي الخلوي، نقص الأكسجة، العمر.

⁹ هناك تناقض في السلايدات فبعضها يُعرّف الإطراح على أنه إطراح الدواء ومستقلباته، وبعضها يعرفه على أنه إطراح الدواء بشكله الأولي، ولم نستطع للأسف التأكد من الجواب الصحيح، سنواصل بحثنا عن هذا الموضوع البسيط وعندما نتأكد منه سنخبركم بإذن الله

(3) العوامل التي تؤثر في التصفية الصفراوية: انسداد الطرق الصفراوية التام (وهي حالة إسعافية تحتاج لتدخل جراحي) أو الجزئي.

(4) العوامل التي تؤثر في الجزء الحر من الدواء: الارتباط ببروتينات البلازما، العمر النصفى للدواء $T_{1/2}$ ، حجم التوزع V_d .

التصفية الكلوية Renal Clearance

✓ تحسب التصفية عموماً بالمعادلة التالية:

التصفية Cl = الصيب الدموي $(Q) \times$ معامل الاستخلاص (E)

معامل الاستخلاص = $\frac{\text{التركيز الشرياني} - \text{التركيز الوريدي}}{\text{التركيز الشرياني}}$ (التركيز يُقصد بها تركيز الدواء)

مثال: تركيز دواء معين في الشريان الكلوي 20 mg/l أصبح تركيزه في الوريد الكلوي 10 mg/l فيكون معامل الاستخلاص $= 20/10 - 20 = 0.5$ (أي معامل الاستخلاص 50%).

✓ أما التصفية الكلوية فتحسب بالمعادلة: $CL_r = Q_r \times E_r$ (أي كلوي renal).

✓ التصفية الكلوية = التصفية بالرشح الكببي + التصفية بالإفراز الأنبوبي + التصفية بعود الامتصاص الأنبوبي.

العوامل المؤثرة في التصفية الكلوية

(1) العوامل التي تؤثر في الرشح الكببي: القصور الكلوي، قصور القلب، العمر.

(2) العوامل التي تؤثر في الإفراز الأنبوبي: القصور الكلوي، قصور القلب، العمر، التداخلات الدوائية (تنافس الأدوية على النواقل).

(3) العوامل التي تؤثر في عود الامتصاص الأنبوبي: Ph ، العمر، معدل الجزء المرتشح.

(4) العوامل التي تؤثر في الجزء الحر من الدواء: الارتباط ببروتينات البلازما، $T_{1/2}$ ، V_d .

حساب التصفية

• تحسب التصفية الدموية الكلية (الجهازية) عادةً بالاعتماد على المعطيات الدموية للدواء التي نحصل عليها بعد الحقن الوريدي حسب المعادلة:

$$\text{التصفية } CL = \frac{\text{الجرعة } dose}{\text{المنحي تحت المساحة } AUC} \text{ (المعطيات الوريدية)}$$

- عند إعطاء الدواء بالطريق الفموي (غير الوريدي) يجب أن نأخذ بالاعتبار الجزء من الدواء الذي يصل إلى الدوران الجهازي فتصبح المعادلة:

$$\text{التصفية CL} = \frac{\text{الجرعة الفموية} \times \text{التوافر الحيوي } F}{\text{المساحة تحت المنحني } AUC \text{ بعد الإعطاء الفموي}}$$

ملاحظة:

إذا لم نأخذ بالاعتبار التوافر الحيوي للدواء يؤدي هذا إلى تقدير التصفية بشكل أكبر من الحقيقة:
 ✎ إذا كان الدواء قليل الامتصاص في القناة الهضمية فإن التراكيز البلاسمية تكون ضعيفة جداً وبالتالي يقترب AUC من الصفر (صغر المقام بالمعادلة).
 ✎ وعند حساب التصفية تكون النواتج عالية جداً، مما يُؤحي بقدرة كبيرة على التخلص من الدواء في حين أن هذا الدواء لا يصل في الواقع إلى الدوران إلا بكميات ضئيلة.

ملاحظات عامة حول التصفية

✎ يمكن **حساب التصفية الكلوية بسهولة** عن طريق قياس كمية الدواء المطروح في البول.
 ✎ بالمقابل من **الصعب حساب التصفية الكبدية** (التصفية الصفراوية تتطلب أخذ عينات من الصفراء وهو إجراء راض Invasive، كما أن التصفية الذاتية صعبة القياس لأنها تتطلب أخذ خزع نسيجية من الكبد) لذلك يمكن استنتاج التصفية الكبدية على النحو التالي:

$$\text{التصفية الكلية} = \text{التصفية الكلوية} + \text{التصفية خارج الكلوية (الكبدية خاصة)}$$

جمل تُسهل حفظ تداخلات الأدوية * _ *

أدوية التثبيط الأنزيمي

🔥 Having an **omelet dinner** with someone you love can **stop** the **war**.
 ✎ تناول العجة على العشاء مع شخص تحبه يمكنه إيقاف كل الحروب.

Omelet = **Ome**prazole Dinner = cimetidine War = **War**farin

🔥 The **vibrate** mood can **stop** your **phone** from ringing.

✎ وضعية الاهتزاز يمكنها إيقاف رنين هاتفك.

Vibrate = Na Valproate

Phone = Phenobarbital

الأدوية المثبطة لـ CyP450:

🔥 Last dinner I returned home to eat my KitKat, it was the best on earth, it can stop the city around and make you enjoy the moment.

🔥 العشاء الماضي عدت للمنزل لتناول الكيتكات خاصتي، كانت الأفضل على الإطلاق، وكأن المدينة توقفت لأستمتع بلحظة تناولها.

Dinner = cimetidine

Returned = Ritonavir

KitKat = Ketoconazole

Earth = Erythromycin

City = CyP450

التحفيز الأنزيمي

🔥 To motivate me to study more, my family members brought me a new car and a phone and took me to the picine.

🔥 لتحفيزي على الدراسة أكثر، قام أفراد عائلتي بشراء سيارة وهاتف جديد من أجلي، وقاموا بأخذي للمسبح. (picine كلمة فرنسية)

Members = Meprobamate

Car = Carbamazepine

Phone = Phenobarbital

Picine = Rifampicin

Rapid overview * _ *

الاستقلاب

حرائك الرتبة صفر	حرائك الرتبة الأولى
يتم استقلاب كمية ثابتة من الدواء في الوحدة الزمنية	يتم استقلاب نسبة ثابتة من الدواء في الوحدة الزمنية
لا يتعلق معدل استقلاب الدواء بتركيزه البلازمي	يتناسب معدل الاستقلاب للدواء مع التركيز البلازمي
يُشاهد عند عدد قليل من الأدوية	يُشاهد عند معظم الأدوية

تفاعلات الطور الأول من الاستقلاب:

🔥 تحدث فيه التفاعلات: الأكسدة + الإرجاع + الحلمهة، وغالباً تحدث في الكبد.

🔥 نواتجه مُستقلبات تكون المجموعة الوظيفية فيها غالباً:

جذر الهيدروكسيل (-OH)، أو جذر الأمينات (-NH₂)، أو جذر الكربوكسيل (-COOH).

تفاعلات الطور الثاني من الاستقلاب:

- إن المجموعات الوظيفية الناجمة عن تفاعلات الطور الأول تخضع لعمليات الارتباط أو الاقتران.
- أشهر المواد المُقترنة: حمض غلوكوروني.
- تكون النواتج النهائية للطور الثاني مركبات قطبية أكثر انحلالية بالماء من الدواء الأصلي مما يُسهّل إخراجها في البول أو الصفراء.
- تكون النواتج النهائية للطور الثاني عادةً مركبات أقل فعالية من المركب الأصلي.

عوامل تتعلق بالمشاركات الدوائية تؤثر على الاستقلاب:

- التثبيط الإنزيمي: وفيه يتم تثبيط الأنزيمات المسؤولة عن استقلاب دواء معين فيزداد تركيزه في البلازما وتزداد فعاليته.
- الحث الإنزيمي: وهي عملية خاصة ونوعية يتم فيها حث الأنزيمات المسؤولة عن استقلاب دواء معين فينقص تركيزه في البلازما وتنقص فعاليته.

آليات الإطراح الكلوي

الرشح الكبيبي	الإفراز الأنبوبي الفاعل	عود الامتصاص الأنبوبي
يعتمد الرشح الكبيبي على الوزن الجزيئي للدواء وعلى ارتباطه ببروتينات البلازما.	يحدث في مستوى الأنبوب القريب (PCT) من النفرون الكلوي بشكل فاعل.	يحدث من خلال مرور الجزيئات من لمعة الأنبوب البعيد نحو الدم، يتم بآليتين: فاعلة ومنفعلة.
لا تؤثر الذوبانية بالدم واللباهاء Ph على الرشح الكبيبي.	يحتاج الإفراز الأنبوبي الفاعل إلى نواقل خاصة وإلى طاقة. تتميز أجهزة النقل بنوعية منخفضة.	الدواء غير مشحون يمكن أن ينتشر إلى خارج لمعة الأنبوب عائداً إلى الدوران الدموي، ولكي يتم إطراح الدواء يجب منع عود امتصاصه.

النهاية ونهاية بحث الحرائك الدوائية * __ *

نتمنى أن نكون قد حققنا الفائدة العلمية لكم * __ *

لا تنسونا من صالح دعائكم....

التأثيرات الدوائية (1)



11/3/2018

د. سفير حبيب

04

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم *

نعود إليكم مع محاضرة جديدة في مادتنا الجميلة والفريدة من نوعها 3: وهذه المرة مع بداية بحث جديد وممتع ومألوف، في هذه المحاضرة سنجد الكثير من المعلومات المألوفة والسهلة والممتعة * __*، إليكم الفهرس...

الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	مبدأ التأثيرات الدوائية وآلية عملها
4	كيميائية المستقبلات واللاجائن
6	عائلات المستقبلات الرئيسية
7	الأقنية الشاردية ذات البوابات اللجائية
10	المستقبلات المقترنة بالبروتين G
15	المستقبلات المرتبطة بالإنزيم
17	المستقبلات داخل الخلوية (النوعية)
18	فيديوهات
19	أوفر فيو

مقدمة

🔥 بعد أن أنهينا بحث الحرائك الدوائية ودرسنا بالتفصيل الحركية الدوائية، نبدأ الآن ببحث جديد وهو التأثيرات الدوائية. نتذكر كمفهوم مُبسّط جداً:

👉 الحرائك الدوائية: هي الأفعال التي يُمارسها الجسم على الدواء.

👉 التأثيرات الدوائية: هي الأفعال التي يُمارسها الدواء على الجسم.

🔥 **الهدف الرئيسي** لهذه المحاضرة هو التعرف على أنواع المستقبلات وآليات عملها والمفاهيم الأساسية أما الأمثلة فمعظمها سنتحدث عنها بالتفصيل في البحوث القادمة.

Pharmacodynamics التأثيرات الدوائية

- ❖ **التأثيرات الدوائية:** هي مجمل آليات تأثير الدواء في العضوية، أي التبدلات التي يحدثها الدواء في موضع التأثير (المستقبلات Receptors النوعية وغير النوعية وآلية الارتباط والتداخل معها).
- ❖ إن التأثيرات الدوائية تدرس أيضاً تأثير التراكيز الدوائية على مدى أو عمق الاستجابة الدوائية.
- ❖ وبالتالي فإن علم التأثيرات الدوائية يشمل دراسة كل من:
 1. تداخل الأدوية مع المستقبلات.
 2. النتائج الجزيئية لهذه التداخلات.
 3. تأثيراتها العلاجية على العضوية الحية.

مبدأ التأثيرات الدوائية وآليات عملها

ينص المبدأ الأساسي للتأثيرات الدوائية بأن الأدوية تعدّل فقط (العمليات الداخلية الكيميائية الحيوية والفيزيولوجية ولا تحدث تأثيرات بذاتها).

- **مثال توضيحي 1:** نعلم أن الأدرينالين يرتبط بالمستقبلات بيتا 1 مؤدياً إلى زيادة عدد ضربات القلب وزيادة نتاج القلب وبالتالي زيادة الضغط الشرياني، ولكن عندما نعطي دواء حاصر بيتا Beta blocker مثل البيندولول Pindolol فإنّ الدواء سيرتبط بهذه المستقبلات (بيتا 1) ويشغل مكان الأدرينالين وبالتالي يمنع تأثيره ويمنع حدوث ارتفاع الضغط الشرياني، فالدواء لم يخفض الضغط الشرياني بشكل مباشر وإنما قام بتعديل التأثير الفيزيولوجي.
- 👉 المُدَرّات تعمل بنفس الطريقة، حيث تعمل على زيادة وظيفة الكلية الإطراحية للماء والصوديوم فتسبب نقصان الضغط الشرياني، أيضاً كحال خفض سكر الدم بتأثير أدوية تعمل على زيادة حساسية مستقبلات الأنسولين.

- **مثال توضيحي 2:** عند إعطاء دواء مُوسّع وعائي خافض للضغط من حاصرات ألفا، يرتبط الدواء بالمستقبلات ألفا 1 الموجودة في الأوعية الدموية مما يؤدي إلى منع تأثير الأدرينالين وبالتالي توسّع الأوعية وانخفاض الضغط الشرياني.

تُمارس الأدوية تأثيراتها من خلال تداخلها مع:

1. **الإنزيمات:** مثل تثبيط إنزيم

ديهيدروفولات ريدوكتاز

Dihydrofolate reductase

بالتريميثوبريم ¹Trimethoprim.

2. **الحموض النووية:** مثل حصر التناسخ

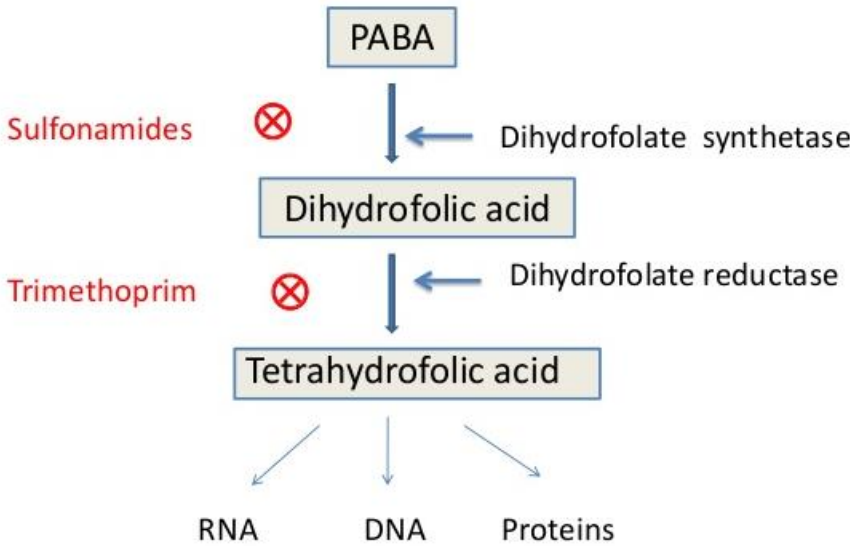
بالداكتينومييسين Dactinomycin

المُستخدم في المعالجة الكيميائية ².

3. **المستقبلات الغشائية:** مثل تبدل

نفوذية الغشاء بالبيلوكاربين

³Pilocarpine



الصورة في الأعلى: توضح آلية عمل الـ Trimethoprim.

ملاحظة:

إن معظم الأدوية تُمارس عملها من خلال تداخلها مع مستقبلات (والتي سنفصل فيها في الفقرة القادمة)، ولكن لا تمتلك جميع الأدوية تأثيراتها من خلال تداخلها مع المستقبل، مثلاً:

تُعدل مضادات الحموضة كيميائياً الحمض المعدي المفرط مؤدية بذلك إلى تخفيف الأعراض

الناجمة عن زيادة الإفراز الحمضي المعدي مُنقصة من أعراض حرقة الفؤاد.

حيث أن مضادات الحموضة Antacids هي أسس ضعيفة weak bases تتفاعل كيميائياً

معدلة الحمض المعدي Gastric acid دون أن تتداخل مع أية مستقبلات.

¹ للفهم: التريميثوبريم دواء يثبط إنزيم ديهيدروفولات ريدوكتاز مما يُنقص تصنيع حمض رباعي هيدرو فولات المُستخدم في عمليات تصنيع البروتينات والبيريميدينات والحموض الأمينية.

² للفهم: الداكتينومييسين عبارة عن دواء يحصر التناسخ وبالتالي يفيد في علاج بعض أنواع السرطانات.

³ للفهم: يُستخدم البيلوكاربين في علاج الزرق Glaucoma (ارتفاع الضغط داخل العين) حيث يعمل الدواء على تقلص العضلة الهدبية مسبباً زيادة جريان الخلط المائي إلى قناة شليم وبالتالي انخفاض الضغط داخل العين، والبيلوكاربين مقلد كولوني (أي يقلد عمل الأستيل كولين (نظير ودي))، فالدواء يرتبط بالمستقبلات الكولونية ويحفزها مما يُغير نفوذية غشاء الخلية وأخيراً يُحرّض التقلص العضلي (نفسه لاحقاً بألية عمل الأستيل كولين).

كيمائية المستقبلات واللاجائن

✓ **المستقبلات Receptors:** جزيئات كبيرة متخصصة مُستهدفة Specialized target macromolecules موجودة على سطح الخلية غالباً أو داخل الخلية، وهي إما أن تكون نوعية لدواء واحد أو غير نوعية تستطيع الارتباط بعدد كبير من الجزيئات الدوائية.

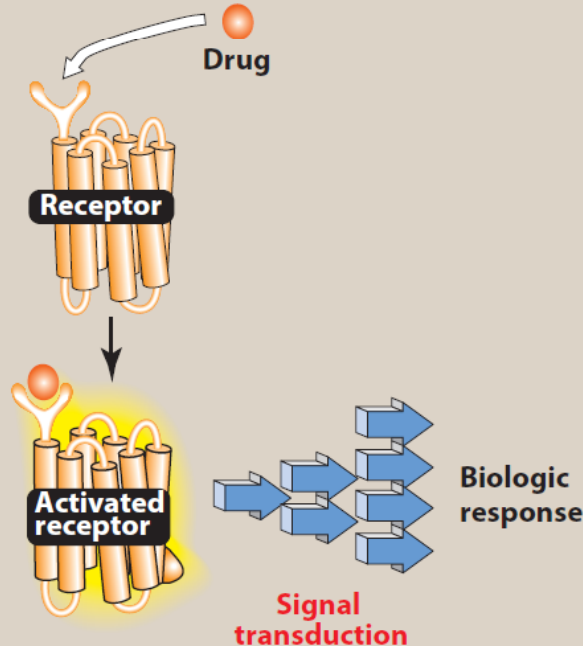
✓ **الليجين Ligand:** هو جزيء ناقل للإشارة وهو: إما مادة داخلية المنشأ ترتبط بالمستقبلات Naturally occurring molecule كالهormونات والنواقل العصبية أو وسيط كيميائي مثل الهستامين، أو مادة خارجية المنشأ ترتبط بالمستقبلات: كالأدوية.

✓ تمتلك **معظم الأدوية** تأثيراتها النافعة والضارة بتداخلها مع **المستقبلات**، فترتبط الأدوية مع المستقبلات مشكلةً معقد دواء-مستقبل drug receptor complex يتوسط أفعالها الفارماكولوجية.

1 Unoccupied receptor does not influence intracellular processes.



2 Receptor with bound agonist is activated. It has altered physical and chemical properties, which leads to interaction with cellular molecules to cause a biologic response.



دواء + مستقبل Drug + receptor

مركب دواء-مستقبل Drug-receptor complex

تأثير بيولوجي Biologic response

✓ إن مفهوم التداخل بين الأدوية والمستقبلات يشبه إلى حد كبير تشكيل المركبات (المعقدات) بين الإنزيم والركيزة، أو الضد والمستضد حيث يجب أن يتوافر **التوافق الشكلي البنيوي الكهربائي** ليتم الارتباط.

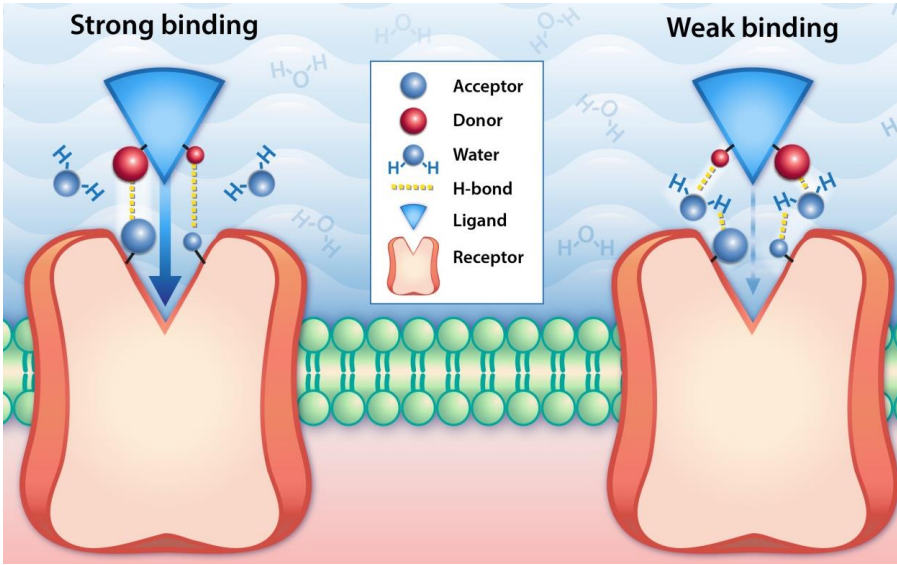
لاحظ في الشكل المجاور: 1. عندما كان المستقبل غير مرتبط لم تحدث أي استجابة.
2. عندما ارتبط الدواء مع المستقبل تفعل المستقبل وأحدث استجابة بيولوجية.

✓ تمتلك هذه التداخلات العديد من الملامح العامة، ومنها وأهمها **النوعية** (اللجين نوعي للمستقبل Specific ligand).

✓ لا يمتلك المستقبل فقط القدرة على تمييز اللجين (دواء أو مادة داخلية المنشأ)، بل **يستطيع** **الاقتران أو تحويل** هذا الارتباط إلى تبدلات شكلية أو تأثير كيميائي بيولوجي.

من السلايد:

إن تداخل المستقبلات مع اللجائن يتطلب تشكل **روابط كيميائية**، غالباً ما تكون هيدروجينية وروابط كهربية، بالإضافة إلى تداخلات ضعيفة تكتنف قوى فاندر فالس Van der Waals.



تعدّ هذه الروابط مهمة في

تحديد **انتقائية المستقبل**

Selectivity: لأن قوة هذه

الروابط (غير المتكافئة)

ترتبط عكسياً مع المسافة بين

الذرات المتداخلة (أي كلما

زادت المسافة بين الذرات

المتداخلة نقصت قوة الروابط

بينها، والعكس بالعكس).

توضح الصورة الروابط الكيميائية بين اللجائن والمستقبل ومدى قوتها

يتطلب الارتباط الناجح للدواء **تلاؤماً دقيقاً** بين ذرات اللجين وذرات المستقبل المتممة.

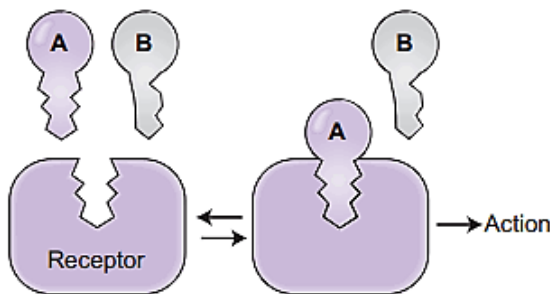
من الأرشيف:

تكون الروابط عادةً **عكوسة**، عدا عدد **ضئيل جداً** من الأدوية ذات الروابط **التكافؤية** (غير

العكوسة) مع أهدافها (المستقبلات)، أو عكوسة بشكل بطيء جداً.

يحدد كل من **شكل وحجم وتوزع الشحنة الجزيئية للدواء**، أي من مقدرات الربط الكثيرة

التي لا تحصى في الخلايا والأنسجة عند المريض، التي تستطيع أن تتداخل مع اللجين.



إن مفهوم القفل والمفتاح مفهوم مفيد في

فهم التداخل بين المستقبلات واللجائن، حيث

يتطلب التلاؤم الدقيق من اللجين أن يقلد

مميزات المفتاح بينما فتح القفل يعكس (يؤدي

إلى/يتجلى في) تفعيل المستقبل.

المستقبل هو القفل واللجين هو المفتاح، لاحظ اللجين B شكله لا

يوافق المستقبل، أما اللجين A شكله يوافق المستقبل فيرتبط به.

ومنه نستنتج أن التداخل بين اللجين ومستقبله يعرض **درجة نوعية عالية**.

عائلات المستقبلات الرئيسية

Major receptor families

- إن المستقبل من الناحية الدوائية هو جزيئة بيولوجية يستطيع أن يرتبط بها الدواء ويُنتج استجابة يمكن قياسها Measurable response.
- وبالتالي يمكن اعتبار الإنزيمات والبروتينات البنيوية مستقبلات فارماكولوجية.
- تُعدّ البروتينات المصدر الأغنى للمستقبلات الفارماكولوجية المسؤولة عن نقل الإشارات خارج الخلية وتحويلها إلى استجابات داخل خلوية.

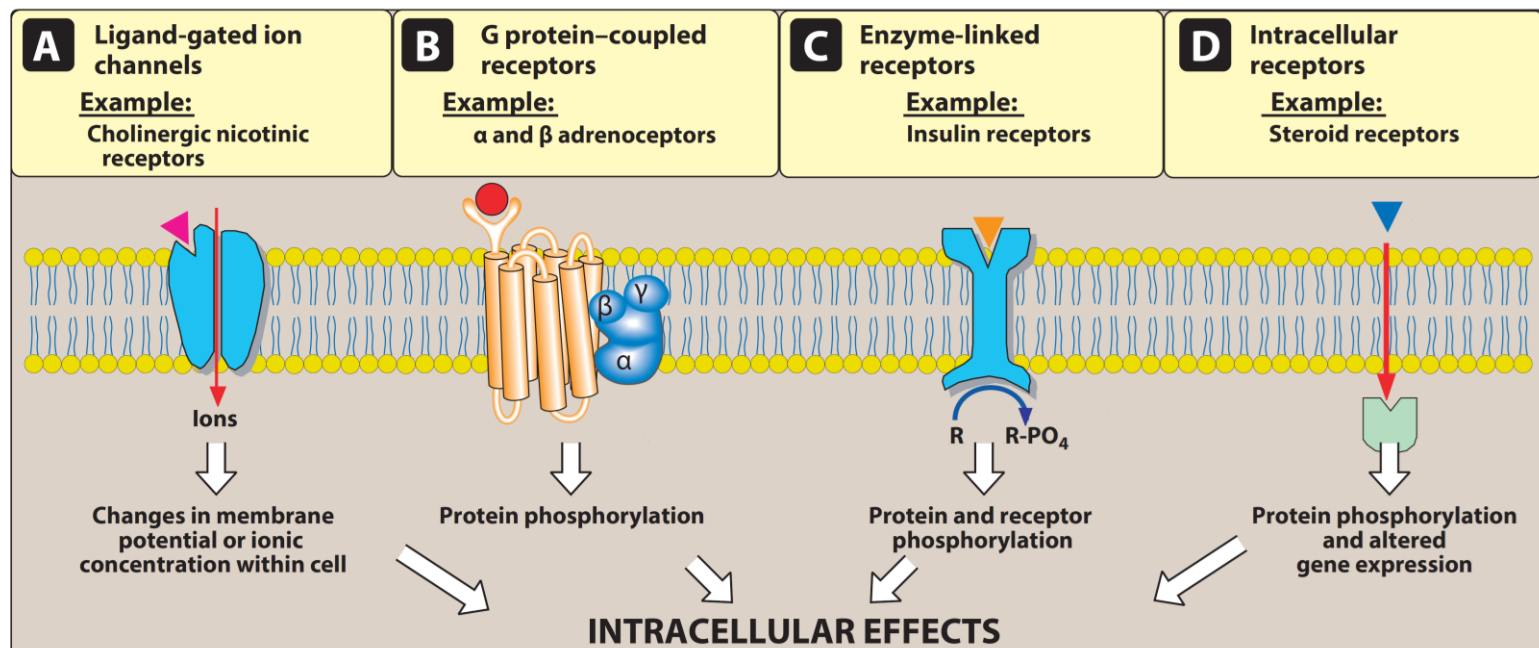
عائلات المستقبلات Receptors families

المستقبلات داخل
الخلوية (النوية)
Intracellular R.

المستقبلات
المرتبطة بالإنزيم
Enzyme-linked
R.

المستقبلات
المقترنة بالبروتينات
G
G protein-
coupled R.

الأقنية الشاردية
ذات البوابات
اللجائية -
Ligand-gated ion
channels



صورة توضح عائلات المستقبلات وأمثلة عليها بطريقة رائعة

أولاً: الأقنية الشاردية ذات البوابات اللجائية العابرة للغشاء الخلوي

Transmembrane Ligand-gated ion channels

- ✓ تشكل القنوات الشاردية ذات البوابات اللجائية عائلة المستقبل الأولى المسؤولة عن تنظيم جريان الشوارد Ions عبر أغشية الخلية.
- ✓ ينظم نشاط هذه القنوات بارتباط اللجين مع القناة.
- ✓ مبدأ عملها: ارتباط اللجين مع المستقبل يؤدي لفتح قناة شاردية.
- ✓ تكون استجابة هذه المستقبلات سريعة جداً (بالميلي ثانية) وتعتبر **أسرع المستقبلات من حيث بدء الاستجابة ومدة الاستجابة** وذلك لأنها ليست بحاجة إلى مراسيل ثانوية.
- ✓ تتوسط هذه المستقبلات عدة وظائف مختلفة كالنقل العصبي Neurotransmission والتقلص العضلي Muscle Contraction والناقلية القلبية Cardiac conduction.
- ✓ تعد المستقبلات النيكوتينية Nicotinic R. ومستقبلات GABA مثلاً جيداً للمستقبلات ذات البوابات اللجائية حيث تتعدل وظيفتها بالعديد من الأدوية:

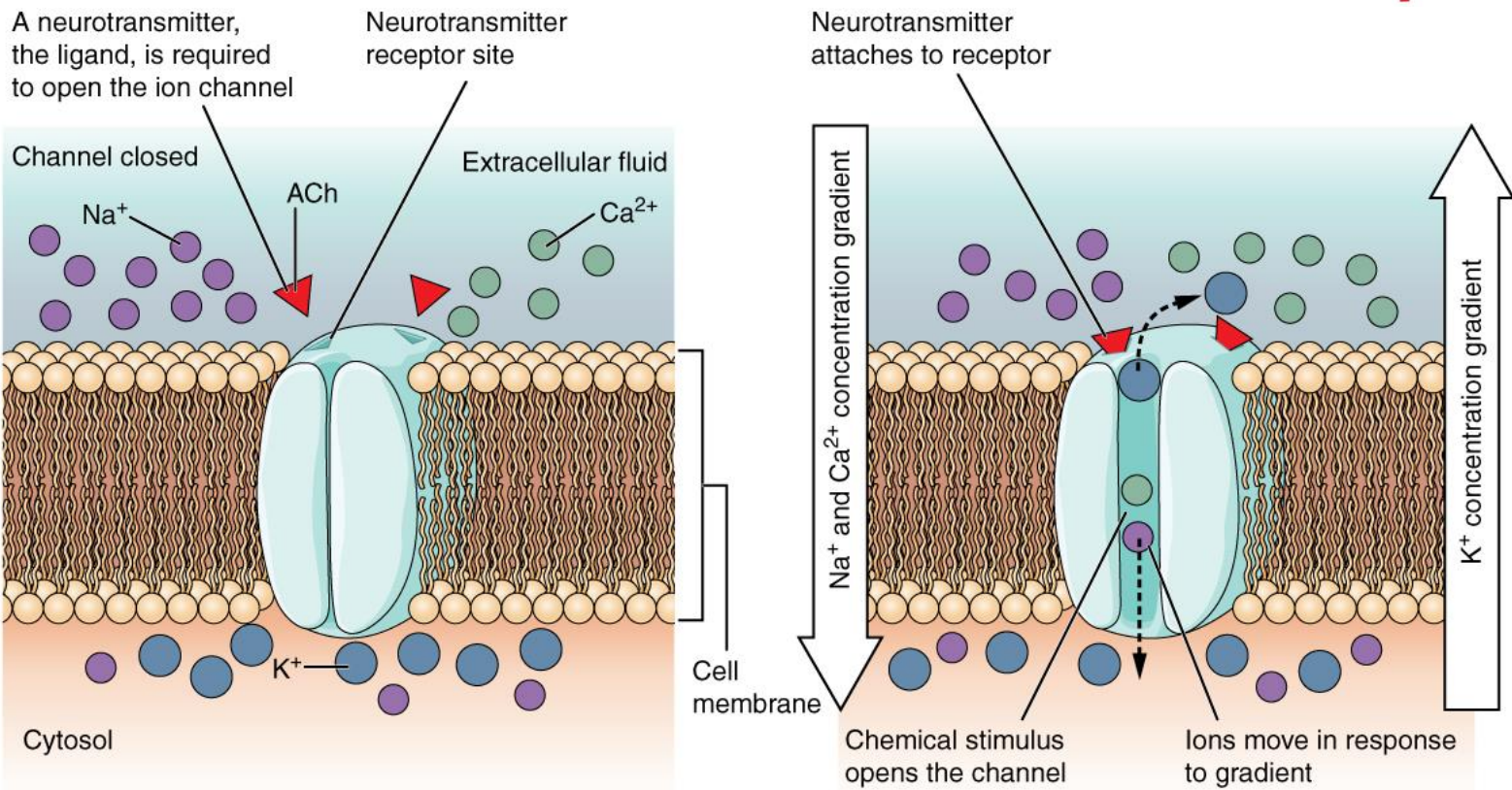
1. (المستقبلات النيكوتينية Nicotinic Receptors) (الصورة في الصفحة التالية):

- المستقبلات النيكوتينية في الوصل العصبي العضلي مقترنة مباشرة بالقناة الشاردية Na^+/K^+ .
- تنبيه المستقبلات النيكوتينية **بالأستيل كولين ACh** يؤدي إلى فتح قنوات الصوديوم، فتدخل شوارد الصوديوم ويحدث زوال الاستقطاب Depolarization نتيجة دخول شوارد الصوديوم، ويدخل مع شوارد الصوديوم شوارد الكالسيوم، مما يؤدي إلى زيادة تركيز شوارد الكالسيوم داخل الخلية فيسبب التقلص العضلي.
- وبالتالي فإن **التقلص العضلي هو التأثير الدوائي** الذي ينجم عن تنبيه المستقبلات النيكوتينية.

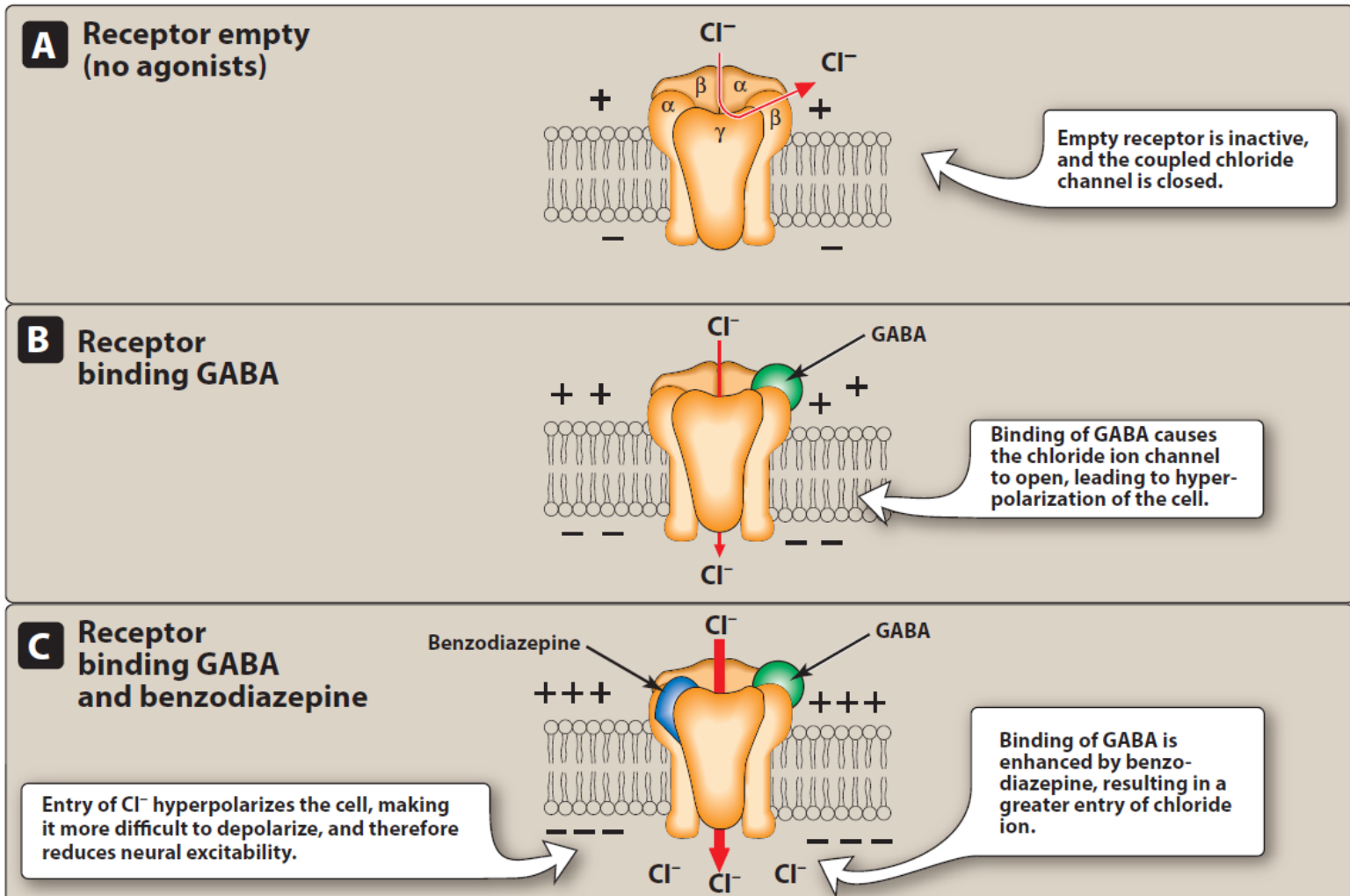
2. مستقبلات $GABA_A$ (الصورة في الصفحة التالية):

- إن الغابا هو الناقل الرئيسي المثبط في الدماغ. وتوجد مستقبلات $GABA_A$ في الجملة العصبية المركزية CNS مقترنة بقنوات الكلور.
- إن تنبيه مستقبلات $GABA_A$ **بالبنزوديازيبينات Benzodiazepines** يؤدي إلى زيادة دخول الكلوريد مما يؤدي إلى فرط استقطاب Hyperpolarization في الخلية المُستهدفة مسبباً ذلك إبطاء النقل العصبي، وبالتالي تستخدم مُنبهات هذه المستقبلات كمهدئات عامة ومنومات.

⁴ كُتب وذكر الدكتور مستقبلات GABA ولكن الأدق أن نقول مستقبلات $GABA_A$ لوجود نوع آخر من مستقبلات الغابا هو مستقبلات $GABA_B$



صورة أعلاه توضح آلية عمل المستقبلات النيكوتينية في حالة الراحة (على اليسار)، وفي حال ارتباط ACh (على اليمين).

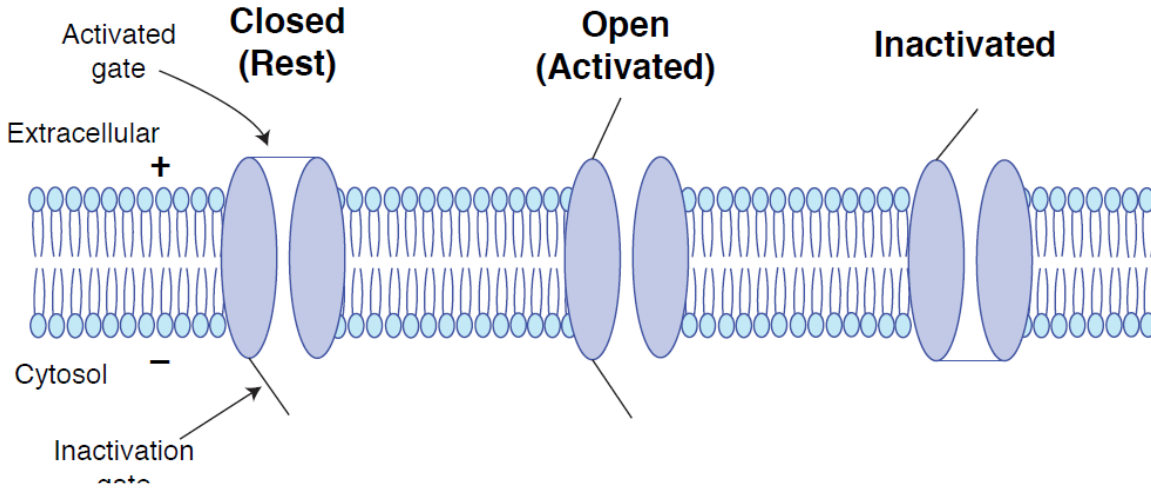


صورة أعلاه توضح آلية عمل المستقبلات الغابا في عدة حالات، يُرجى قراءة معلومات الصورة

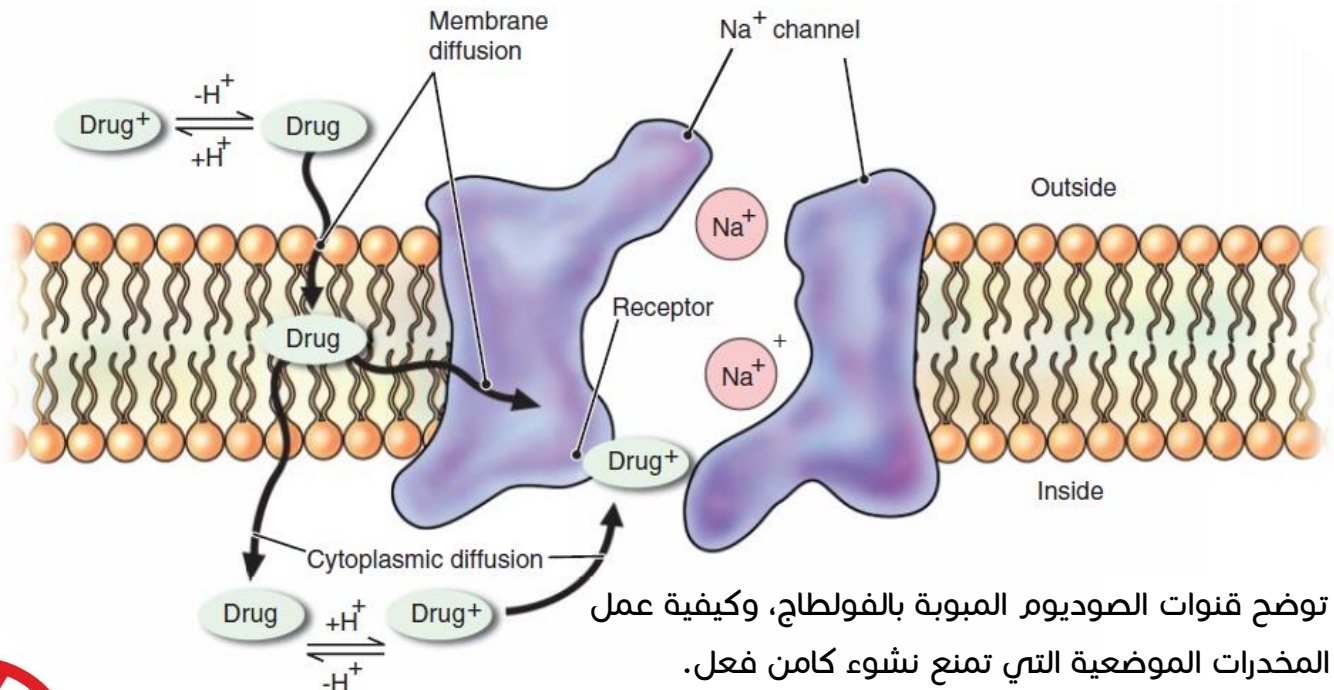
Voltage-Gated Sodium Channel

قنوات الصوديوم ذات البوابات الفولطاجية

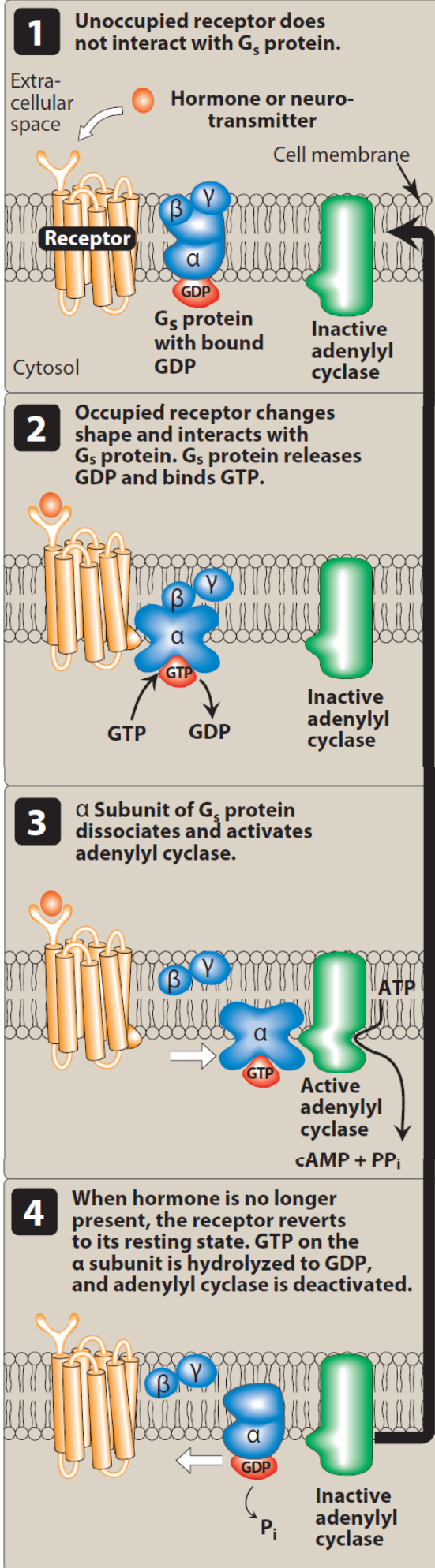
- يجب الإشارة إلى وجود قنوات شاردية غير مرتبطة بالبوابات اللجائينية مثل قنوات الصوديوم ذات البوابات الفولطاجية. تُعتبر قنوات الصوديوم ذات البوابات الفولطاجية مستقبلات دوائية مهمة للعديد من الأصناف الدوائية مثل **المخدرات الموضعية Local Anesthetics**، حيث يؤدي حصرها إلى منع توليد كامن الفعل وانتشاره مما يتثبط النقل موضعياً في الألياف العصبية.
- **تذكرة من الفيزيولوجيا وشرح للفهم:** لقنوات الصوديوم المبوبة بالفولطاج بوابتان، الأولى (العلوية أي مقابل الوجه خارج الخلوي) هي بوابة التفعيل، والثانية (السفلية أي مقابل الوجه الخلوي) هي بوابة التعطيل، في حالة التفعيل تنفتح بوابة التفعيل أما بوابة التعطيل تكون بالأصل مفتوحة، المخدرات الموضعية ببساطة ترتبط بالوجه السيتوبلازمي للقناة وتسده بدل بوابة التعطيل.



الصورة المجاورة
توضح مختلف
الحالات التي تمر
بها قنوات
الصوديوم المبوبة
بالفولطاج.



الصورة توضح قنوات الصوديوم المبوبة بالفولطاج، وكيفية عمل
المخدرات الموضعية التي تمنع نشوء كامن فعل.



ثانياً: المستقبلات المقترنة بالبروتين G

G Protein-coupled receptors (GPCR)

تتألف العائلة الثانية من المستقبلات المقترنة بالبروتين G، حيث تتشكل هذه المستقبلات من ببتيد مفرد يمتلك سبع نواح من الفسحات الغشائية (عابرة للغشاء) 7 membrane-spanning regions.

ترتبط هذه المستقبلات مع البروتين G، وهو يمتلك ثلاث وحدات Subunits (شاهد الصورة 1):

الوحيدة ألفا α التي ترتبط مع الغوانوزين ثلاثي الفوسفات GTP (المقصود بحالة التفعيل).

والوحيدة بيتا β والوحيدة غاما γ .

ذكر الدكتور أن في حالة الراحة يكون المستقبل منفصلاً تماماً عن البروتين G.

إن الارتباط الملائم للجين مع الناحية خارج الخلية من المستقبل يفعل البروتين G فيحل الـ GTP مكان الـ GDP على الوحيدة ألفا α (شاهد الصورة 2).

يحدث تفكك البروتين G: فتتداخل كل من الوحيدة α GTP والوحيدة $\beta\gamma$ مع المستفعلات الخلوية (إنزيمات داخل خلوية، وتختلف تبعاً لنوع البروتين G).

شرح خارجي: في الحقيقة إن الوحيدة α هي التي تقوم بتفعيل المستفعلة.

تقوم هذه المستفعلات Effectors بتحرير مراسيل

ثانوية Second Messengers لأنها مسؤولة عن الأفعال الأخرى ضمن الخلية (شاهد الصورة 3).

شرح خارجي: إن المستفعلات تختلف حسب نوع البروتين G وسنفصل فيها لاحقاً.

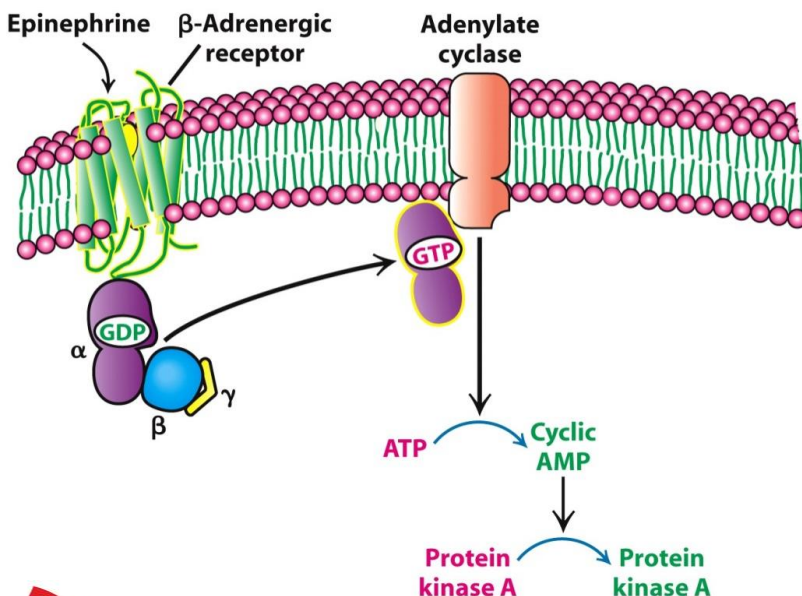
- ✍ تُعدّ المستقلات مسؤولة عن تنظيم تراكيز الكالسيوم الحر ضمن الخلية.
- ✍ إنّ تنبيه هذه المستقبلات يؤدي إلى استجابات تدوم عدة ثوانٍ إلى دقائق.
- ✍ إنّ هذا التفاعل عكوس، أي عند انفصال اللجين عن المستقبل، ينفصل البروتين G عن المُستفلة ويتحول الـ GTP إلى GDP ويعود البروتين G منفصلاً عن المستقبل (حسب ما قال الدكتور).
- ✍ تترجم هذه العائلة من المستقبلات المقترنة بالبروتين G الإشارات المُشتقة من الروائح Olfaction والضوء Vision والنقل العصبي Neurotransmission مثل النواقل العصبية: Acetylcholine، Serotonin، Dopamine، Norepinephrine.
- ✍ هنالك ثلاثة أنواع من بروتين G: G_s ، G_i وكلاهما يؤثران على cAMP، والنوع الثالث هو G_q ومراسيله الثانوية هي $IP_3 + DAG$. وسندرسهم جميعاً بالتفصيل....

المراسيل الثانوية وأنواع البروتين G

أولاً: المرسال الثانوي هو cAMP:

- ✦ إنّ السبيل الشائع الناتج عن البروتين G المنبه (G_s) يكون بتفعيل الأدينيليل سيكلاز Adenyl cyclase (المستفلة) بالوحدات α -GTP، فيحول هذا الإنزيم الـ ATP إلى cAMP (المرسال الثانوي الذي ينظم فسفرة البروتين) حيث يقوم هذا المرسال ببدء عمليات الفسفرة عبر تفعيل Protein Kinase A (PKA) ثم يتليه شلال Cascade من تفاعلات الفسفرة.
- ✦ تُعدّ هذه المستقلات Effectors مسؤولة عن تنظيم تراكيز الكالسيوم الحر ضمن الخلية.
- ✦ يوجد لدينا نوعين من البروتين G لهما هذه الآلية وهما:

1. البروتين G المنبه (G_s Protein stimulatory):

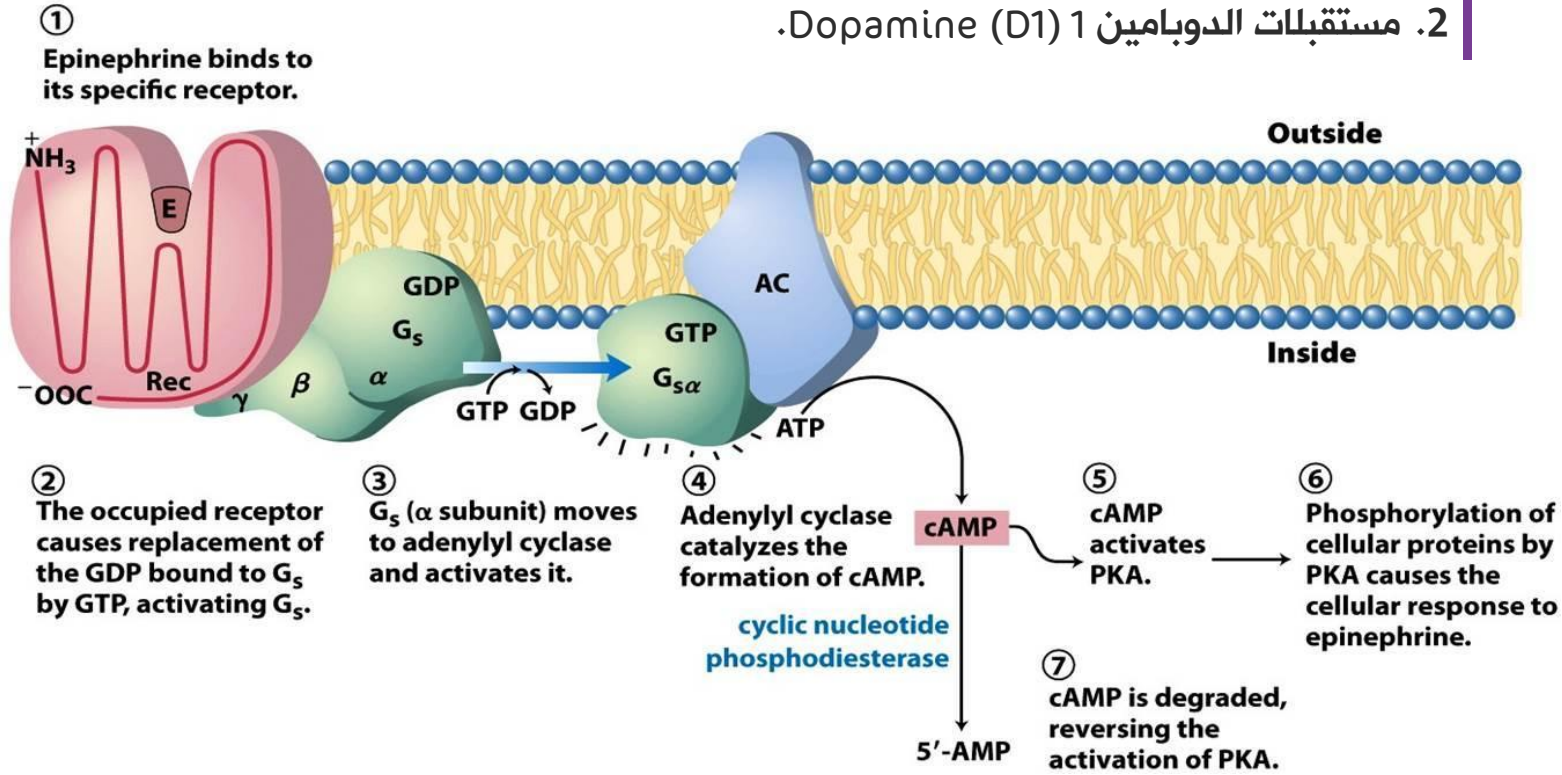


- ارتباط اللجائن مع المستقبل يؤدي إلى تفعيل البروتين G_s والذي بدوره يُفعلّ المستفلة الأدينيليل سيكلاز. المستفلة تحول الـ ATP إلى cAMP. الـ cAMP هو المرسال الثانوي، وأخيراً يحدث زيادة دخول الكالسيوم أو تفعيل أنزيم.
- صورة توضح ببساطة آلية عمل البروتين G_s

• من الأمثلة المهمة على هذه المستقبلات هي:

1. مستقبلات الكاتيكولامينات من النوع بيتا (β) Catecholamines.

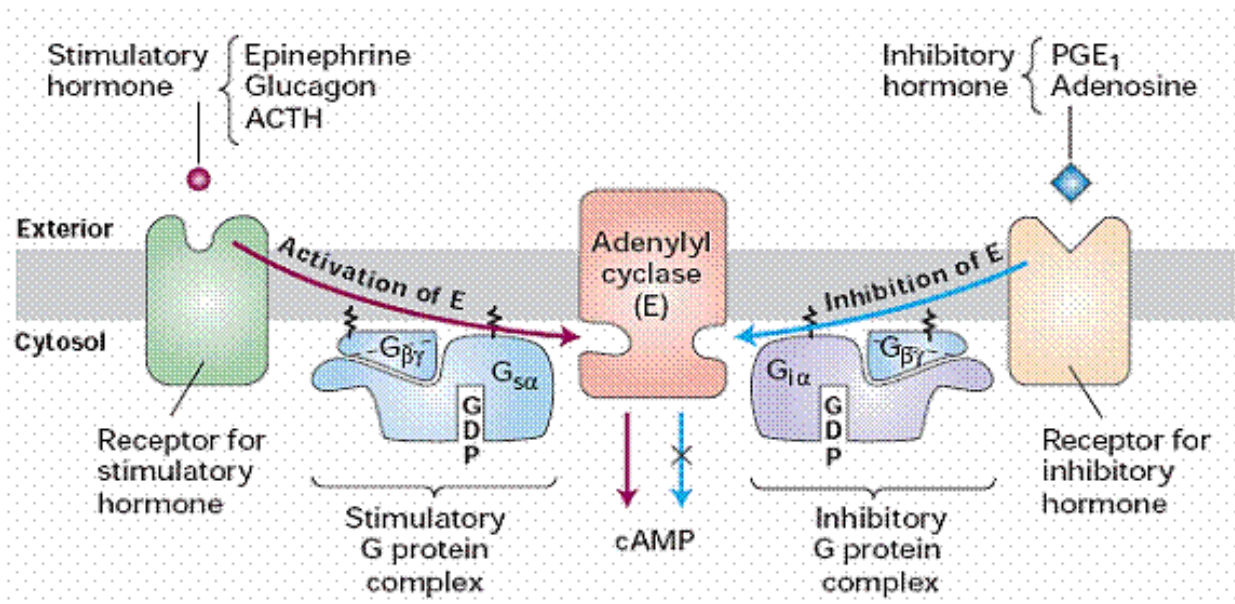
2. مستقبلات الدوبامين 1 (D1) Dopamine.



صورة توضح آلية عمل البروتين G_s ، يرجى قراءة المراحل المتسلسلة.

2. البروتين G المثبط (G_i Protein (inhibitory):

- ارتباط اللجائن مع المستقبل يؤدي إلى تفعيل البروتين G_i والذي بدوره يثبط المستفعدة الأدينينيل سكيلاز وبالتالي تثبيط تحول الـ ATP لـ cAMP، مما يؤدي لـ نقص إنتاج cAMP، وأخيراً يحدث نقص دخول الكالسيوم أو نقص فعالية إنزيم.



صورة توضح
آلية عمل
البروتين G_i ،
ولاحظ آلية
عمله
المعكوسة
للبروتين G_s .

• من الأمثلة المهمة على هذه المستقبلات هي:

1. المستقبلات الأدرينيجينية ألفا 2 (Adrenoreceptors (alpha 2).
2. المستقبلات الموسكارينية (2) للأستيل كولين Ach M2.
3. من كابلان: مستقبلات الدوبامين 2 (Dopamine (D2).

مثال توضيحي عن شلال التفاعلات (يُرجى المتابعة مع الصورة أدناه):

ارتباط الإيبينفرين (الأدرينالين) بالمستقبل بيتا 2 يُفعل البروتين G (في الكبد) ← البروتين G المفعّل سيفعل إنزيم أدينيليل سيكلاز الذي سيحول ATP إلى cAMP ← سيفعل زيادة تركيز cAMP البروتين كيناز A ← تفعيل الفسفوريلاز كيناز ← يفعل الغليكوجين فوسفوريلاز والذي يعمل على تحويل الغليكوجين إلى غلوكوز-1-فوسفات وبالتالي رفع

سكر الدم.

أي أن التأثير

الدوائي هو رفع

سكر الدم، ولكن

قبل الوصول إليه

يوجد شلال من

التفاعلات الإنزيمية

التي تؤدي في

النهاية إلى رفع

سكر الدم، وبالتالي

نستطيع القول

بأن الأدرينالين

(هرمون الشدة)

هو هرمون رافع

لسكر الدم

ويستعمل كعلاج

مساعد في حالات

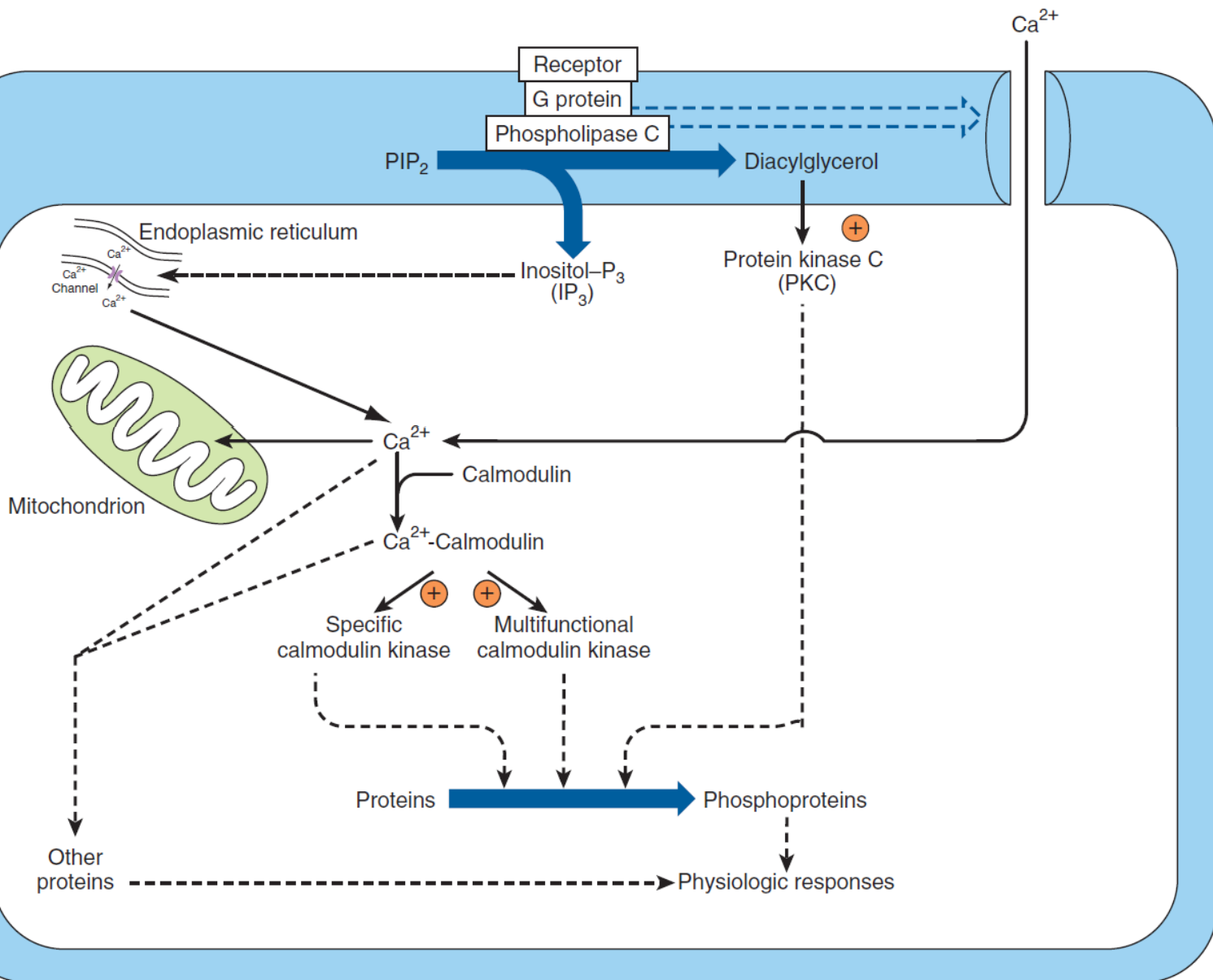
هبوط شديد في

سكر الدم.

(a) Signaling pathway	(b) Number of molecules activated
RECEPTION Binding of epinephrine to G protein-linked receptor	1 molecule
TRANSDUCTION Inactive G protein → Active G protein	10^2 molecules
Inactive adenylyl cyclase → Active adenylyl cyclase	10^2 molecules
ATP → Cyclic AMP	10^4 molecules
Inactive protein kinase A → Active protein kinase A	10^4 molecules
Inactive phosphorylase kinase → Active phosphorylase kinase	10^5 molecules
Inactive glycogen phosphorylase → Active glycogen phosphorylase	10^6 molecules
RESPONSE Glycogen → Glucose-1-phosphate	10^8 molecules

ثانياً: البروتين G_q : المراسيل الثانوية هي IP₃ و DAG :

- ارتباط اللجائن مع المستقبل يؤدي إلى تفعيل البروتين G_q .
- البروتين G_q يُفَعِّلُ الفسفوليپاز C (Phospholipase C) المسؤول عن استحداث اثنين من المراسيل الثانوية (يشتقان من الفسفوليپيد الغشائي PIP₂) وهي:
 1. إينوزيتول ثلاثي الفوسفات IP₃.
 2. ثنائي أسيل غليسيرول DAG.
- من الأرشيف: يقوم الـ IP₃ بتحرير الكالسيوم من SR والذي بوجوده مع DAG سيفعل البروتين كيناز C (Protein Kinase C (PKC)، الذي سيطلق شلال فسفرة الإنزيمات.



صورة توضح آلية عمل البروتين G_q ، لاحظ المراسيل الثانوية وكيفية تشكيلها وعملها (الصورة تحتوي سبيل نقل الإشارة كاملاً)

• من الأمثلة المهمة على هذه المستقبلات:

1. المستقبلات الموسكارينية M1, M3 للأستيل كولين (ACh (M1, M3).
2. مستقبلات ألفا 1 الأدرينيجينية α_1 Norepinephrine.
3. من الأرشيف: مستقبلات الأنجيوتنسين 2 ومشتقات السيروتونين.

مقارنة بين أنواع البروتين G

أنواع المستقبلات	البروتين المقترن	المستفحلة	ركيزة المستفحلة	استجابة المرسل الثانوي	النتيجة
β, D_1	G_s	تفعيل أدنيليل سيكلاز	ATP	$\uparrow cAMP$	\uparrow دخول الكالسيوم \uparrow فعالية الإنزيم
α_2, M_2, D_2	G_i	تثبيط أدنيليل سيكلاز	ATP	$\downarrow cAMP$	\downarrow دخول الكالسيوم \downarrow فعالية الإنزيم
M_1, M_3, α_1	G_q	فوسفوليپاز C	ليبيدات غشائية	$\uparrow IP_3$ $\uparrow DAG$	\uparrow البروتين كيناز $Ca^{+2} \uparrow$

ثالثاً: المستقبلات المرتبطة بالإنزيم

Enzyme-linked Receptors (Kinase-linked)

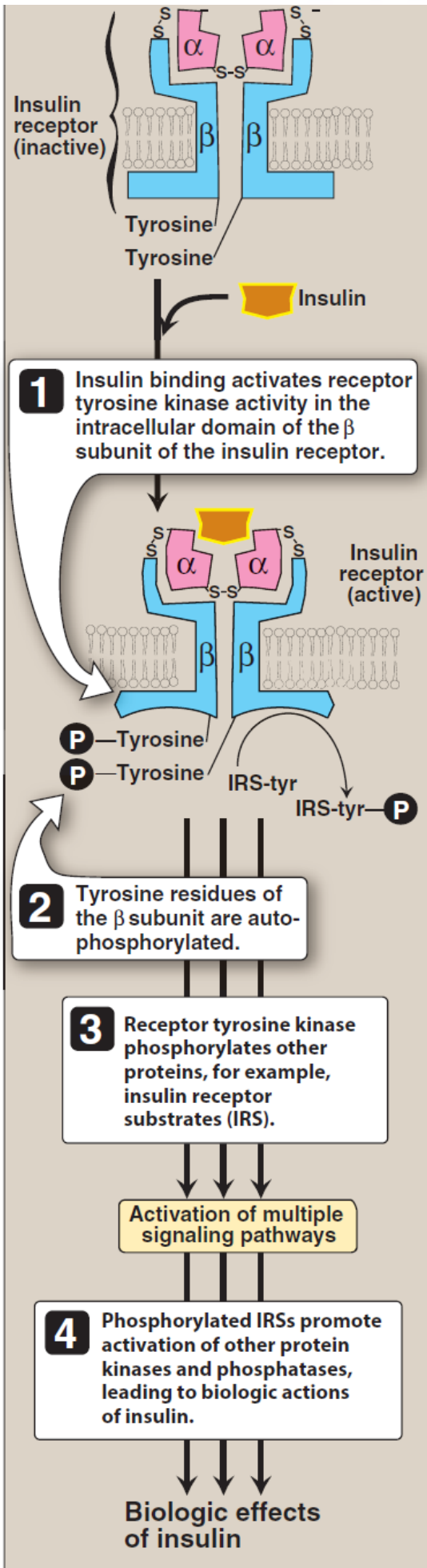
❖ تشكل العائلة الثالثة من المستقبلات التي تمتلك فعالية إنزيمية عصارية خلوية Cytosolic كمكون تكاملي لوظيفتها أو بنيتها.

❖ إن ارتباط اللجين مع الميدان (المجال) Domain خارج الخلوي يفعل أو يثبط النشاط الإنزيمي العصاري الخلوي.

❖ تكون مدة الاستجابة لتنبيه هذه المستقبلات من **دقائق إلى ساعات** (بطيئة نوعاً ما).

❖ أكثر هذه المستقبلات شيوعاً هي التي تمتلك **فعالية التيروزين كيناز** كجزء من بنيتها.

❖ ارتباط لجين مع اثنين من هذه المستقبلات يفعل الكيناز، الأمر الذي يؤدي إلى فسفرة ثمالات التيروزين في البروتينات النوعية، أو تعديل انتساخ جيني.



❖ إن إضافة مجموعة الفوسفات تستطيع أن تعدل جوهرياً من البنية ثلاثية الأبعاد للبروتين المُستهدف (ولذلك يحتاج ذلك الوقت)، وبذلك يعمل كمفتاح جزيئي.

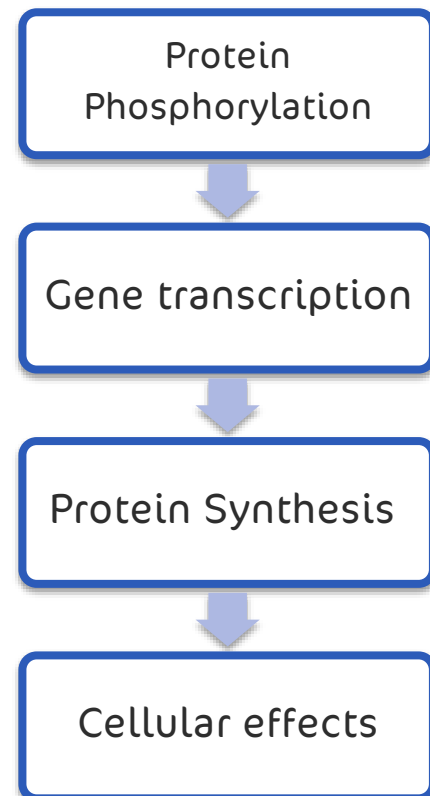
مثال عن هذا النوع: مستقبلات الأنسولين:

✓ عندما يرتبط **هرمون الأنسولين** الببتيدي على سبيل المثال مع جزيئين من المستقبل، فإن الفعالية الداخلية للتيروزين كيناز تسبب فسفرة ذاتية للمستقبل نفسه.

✓ المستقبل المُفسّر يقوم بدوره بفسفرة الجزيئات المُستهدفة (الببتيدات الركائزية لمستقبل الأنسولين) التي تُفعل بدورها إشارات خلوية مهمة مثل IP_3 وجملة التيروسين كيناز المُحدثة للانقسام الفتيلي Mitogen-activated protein kinase system.

✓ ينتج عن تفعيل هذا الشلال Cascade تضاعف (تضخيم الشدة) في الإشارة الأولية كما يحدث على نحو شبيه بالمستقبلات المقترنة بالبروتين G.

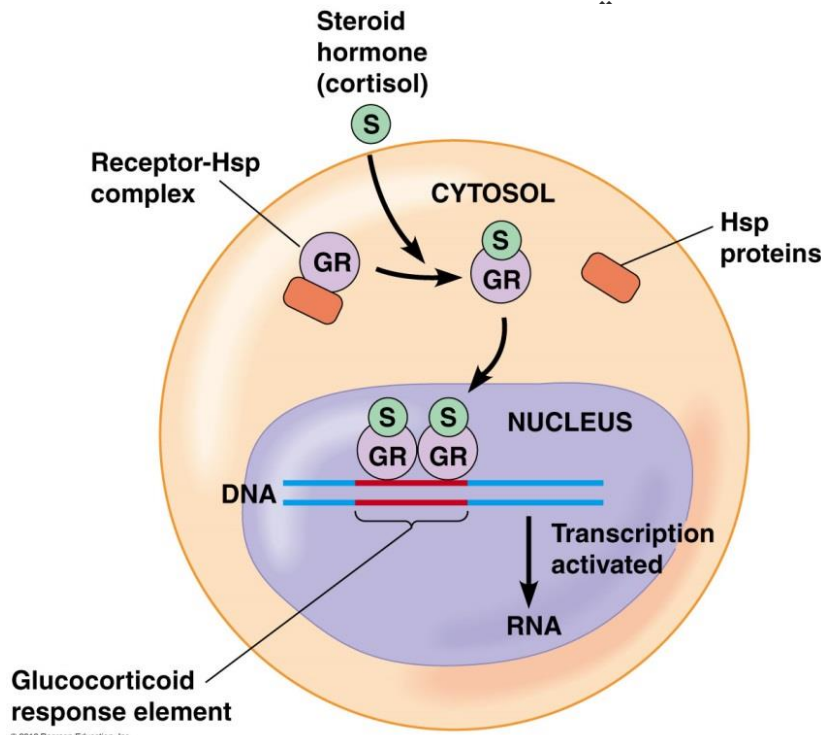
صورة توضح آلية عمل مستقبلات الأنسولين، يرجى قراءة التعليقات على الصورة.



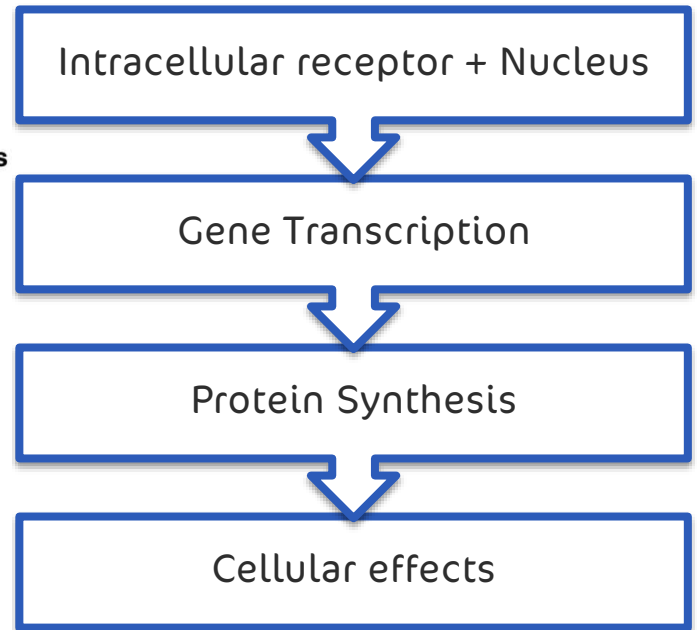
رابعاً: المستقبلات داخل الخلية (النوية)

Intracellular Receptors (Nuclear)

- ❖ تختلف هذه العائلة من المستقبلات عن بقية المستقبلات بأن المستقبل يكون داخل الخلية كلياً، لذلك يتوجب على اللجين أن ينتشر إلى داخل الخلية ليتداخل مع المستقبل.
- ❖ تفرض هذه الخاصية قيوداً على الخصائص الفيزيائية الكيميائية للجائن بحيث يجب أن تكون ذوابة بالدهم بشكل كاف لكي تتمكن من عبور غشاء الخلية المُستهدفة.
- ❖ إن ارتباط اللجين مع مستقبله يتبع نموذجاً عاماً بحيث يتم تفعيل المستقبل نتيجة انفصال ببتيد كابح (كاظم) صغير Small repressor peptide.
- ❖ يهاجر المعقد لجين-مستقبل المُفعّل إلى النواة، حيث يرتبط مع سلاسل نوعية من DNA (مناطق مورثية خاصة)، مما ينتج عنه تعديل التعبير الجيني Gene expression مؤدياً لتركيب البروتين الذي يظهر الأثر الدوائي.



صورة توضح آلية عمل المستقبلات النووية



- ❖ تؤثر الهرمونات الستيرويدية والجنسية على الخلايا الهدف بهذه الآلية.
- ❖ إن الفترة الزمنية اللازمة لتفعيل هذه المستقبلات وحصول الاستجابة تكون أطول من الآليات الأخرى الموصوفة سابقاً.

- ❖ بما أن تفعيل المستقبلات داخل الخلية يؤدي إلى حدوث تعبير جيني وبالتالي تعديل في اصطناع البروتينات **فإن الاستجابات الخلوية لا تظهر قبل مرور مدة زمنية طويلة.**
- ❖ تكون مدة الاستجابة من ساعات إلى أيام، وهي أطول مدة استجابة في عائلة المستقبلات.

ترتيب السرعة بدءاً بالأسرع

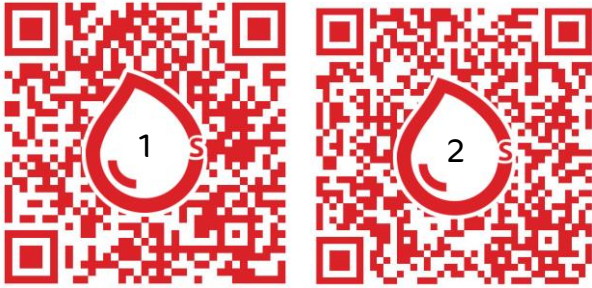
القنوات
الشاردية

المقترنة
بالبروتين G

المرتبطة
بالإنزيم

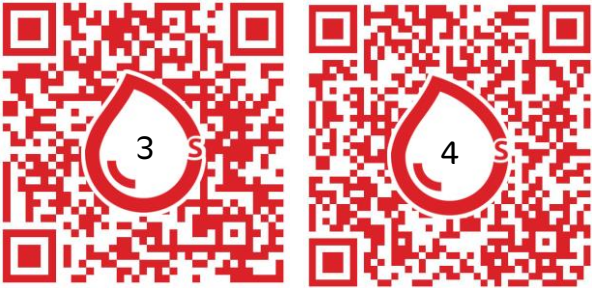
داخل خلوية

فيديوهات * _ *



1. فيديو مختصر عن الأنواع الأربعة للمستقبلات:

<https://www.youtube.com/watch?v=WORlhbaRABg>



2. فيديو يوضح عمل المستقبلات النيكوتينية:

<https://www.youtube.com/watch?v=fuYTnksxtb0>



3. فيديو رائع للبروتين Gs ولكن الكلام المكتوب ألماني: م ولكن المصطلحات نفسها بالإنجليزي:

<https://www.youtube.com/watch?v=V-z415c6eOU>



4. فيديو شرح مفصل عن البروتين Gs وسبيل cAMP (تذكرة من الكيمياء السريرية):

<https://www.youtube.com/watch?v=z1QEirj1q7g&t=245s>

5. فيديو شرح مفصل عن البروتين Gq (تذكرة من الكيمياء السريرية):

<https://www.youtube.com/watch?v=FvPKbogo2pk&list=PLkwO0CDtrMvWf65RTZhC2VqWSjSVZurbL&index=2>



6. فيديو يوضح آلية عمل الأنسولين (تذكرة من الكيمياء السريرية):

<https://www.youtube.com/watch?v=FkkK5LTmBYQ>

7. فيديو يوضح باختصار آلية عمل المستقبلات النووية:

<https://www.youtube.com/watch?v=wJk7nRccLbc>

Over view * _ *

<p>ارتباط اللجين مع المستقبل يؤدي لفتح قناة شاردية.</p> <p>تتواسط كل من النقل العصبي والتقلص العضلي والناقلية القلبية.</p> <p>أمثلة: المستقبلات النيكوتينية ومستقبلات غابا.</p> <p>تُعتبر قنوات الصوديوم ذات البوابات الفولطاجية مستقبلات دوائية مهمة للعديد من الأصناف الدوائية مثل المخدرات الموضعية.</p>	<p>الأقنية الشاردية</p> <p>ذات البوابات</p> <p>للجائنية العابرة</p> <p>للغشاء الخلوي</p>
<p>ارتباط اللجائن مع المستقبل يؤدي إلى تفعيل البروتين Gs.</p> <p>Gs يُفعّل المستفحلة الأدينيليل سكيلاز.</p> <p>المستفحلة تحول ATP إلى cAMP.</p> <p>cAMP هو المرسال الثانوي.</p>	<p>المستقبلات</p> <p>المقترنة</p> <p>بالبروتين G</p> <p>(يرجى مراجعة</p> <p>جدول صفحة</p> <p>15)</p>
<p>ارتباط اللجائن مع المستقبل يؤدي إلى تفعيل البروتين Gi.</p> <p>Gi يثبط المستفحلة الأدينيليل سكيلاز.</p> <p>مما يؤدي ل نقص إنتاج cAMP.</p>	<p>المستقبلات</p> <p>المقترنة</p> <p>بالبروتين G</p> <p>(يرجى مراجعة</p> <p>جدول صفحة</p> <p>15)</p>
<p>ارتباط اللجائن مع المستقبل يؤدي إلى تفعيل البروتين Gq.</p> <p>Gq يُفعّل الفسفوليباز C المسؤول عن استحداث اثنين من المراسيل الثانوية (يشتقان من الفسفوليبيد الغشائي PIP2) وهي: 1. إينوزيتول ثلاثي الفوسفات IP3. 2. ثنائي أسيل غليسيرول DAG.</p>	<p>المستقبلات</p> <p>المقترنة</p> <p>بالبروتين G</p> <p>(يرجى مراجعة</p> <p>جدول صفحة</p> <p>15)</p>
<p>إن ارتباط اللجين مع المجال خارج الخلوي يُفعّل أو يثبط النشاط الإنزيمي العصاري الخلوي.</p> <p>أكثر هذه المستقبلات شيوعاً هي التي تمتلك فعالية التيروزين كيناز كجزء من بنيتها.</p> <p>مثاله مستقبلات الأنسولين.</p>	<p>المستقبلات</p> <p>المرتبطة</p> <p>بالإنزيم</p>
<p>يجب أن تكون اللجائن ذوابة بالدسم بشكل كاف لكي تتمكن من عبور غشاء الخلية المُستهدفة.</p> <p>يهاجر المعقد لجين-مستقبل المفعّل إلى النواة، حيث يرتبط مع سلاسل نوعية من DNA (مناطق موزية خاصة)، مما ينتج عنه تعديل التعبير الجيني.</p> <p>أمثلته: الهرمونات الستيرويدية والجنسية.</p>	<p>المستقبلات</p> <p>داخل الخلية</p> <p>(النوعية)</p>

النهاية، إلى اللقاء في المحاضرة الثانية لبحث التأثيرات الدوائية * __*
نتمنى أن نكون قد حققنا الفائدة العلمية لكم * __*
لا تنسونا من صالح دعائكم....



RBCs

التأثيرات الدوائية (2)



14/03/2018

د. سفير حبيب

05

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم ورحمة الله وبركاته

نتابع معكم أصدقائنا بمحاضرة التأثيرات الدوائية والتي سنتحدث فيها عن عدة مفاهيم ممتعة والتي تتطلب فهماً جيداً إلى جانب المخططات الواردة ضمن المحاضرة، على بركة الله نبدأ * __ *

الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	المستقبلات الاحتياطية وتضخيم الإشارة
4	زوال حساسية المستقبلات
6	علاقة الجرعة الاستجابة المتدرجة
7	القدرة
10	الفعالية
13	المقلدات
16	المعاكسات
20	علاقة الجرعة الاستجابة الكمية
20	المنسب العلاجي

نتحدث بدايةً عن مفهومين أساسيين هما المستقبلات الاحتياطية وزوال حساسية المستقبلات..

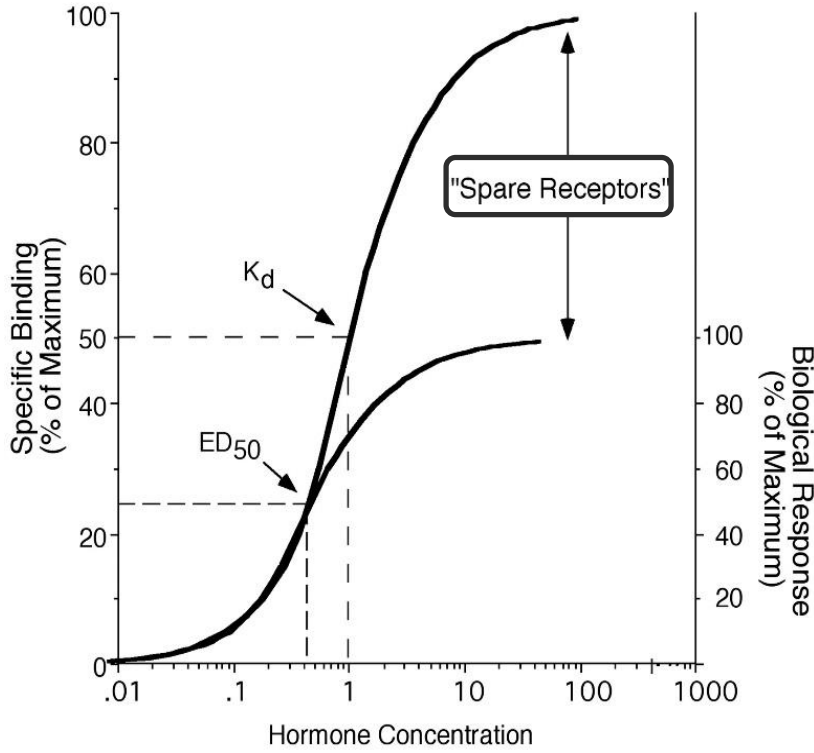
المستقبلات الاحتياطية وتضخيم الإشارة Spare Receptors & Signal amplification

- تتميز العديد من المستقبلات (ولا سيما تلك التي تستجيب للهرمونات والنواقل العصبية والبيبتيدات) بأنها قادرة على **تضخيم الإشارة** (مضاعفة الإشارة) من حيث **المدة والشدة**.
- تمثل عائلة المستقبلات المرتبطة بالبروتين G (الأكثر قدرة على تضخيم الإشارة) العديد من الاستجابات المحتملة التي تبتدئ بارتباط اللجين مع المستقبل.
- توجد ظاهرتان نوعيتان من تضخيم الإشارة لجين - مستقبل:
1. **الأولى:** معقد لجين-مستقبل واحد قادر على **التداخل** مع العديد من البروتينات G وبذلك يُضاعف الإشارة الأصلية عدة مرّات (ما يفعل بروتين G واحد يفعل عدة جزيئات من البروتين G أي مضاعفة الإشارة من حيث **الشدة**).
- 2. **الثانية:** تفعيل البروتينات G يدوم **لفترة أطول** (بكثير) من فترة ارتباط معقد لجين-مستقبل الأصلي (مضاعفة الإشارة من حيث **المدة**).
- مثال: إن ارتباط ¹Albuterol قد يدوم لبضع ميلي من الثواني ثم ينفك، ولكن توالي تفعيل البروتين G قد يدوم لمئات من الملي ثانية.

ما هي النتيجة من مضاعفة الإشارة سواء من حيث الشدة أو المدة؟

- ✓ كما نعلم فإن تأثير الدواء يرتبط **بعدد معقدات دواء - مستقبل المُتشكّلة**، وبالتالي كلما زادت هذه المعقدات، ازدادت الفعالية حتى نصل إلى مرحلة التأثير الأعظمي، أي للوصول إلى مرحلة التأثير الأعظمي لا بد من شغل معظم المستقبلات، ولكن في حال وجود **تضاعف الإشارة** (سواء من حيث الشدة أو المدة) فإننا لسنا بحاجة لشغل معظم المستقبلات، حيث **يكفي شغل جزء من هذه المستقبلات** للحصول على التأثير الأعظمي.
- ✓ في مثال الـ ¹Albuterol: يتم تطاول وتضخيم الإشارة الأولية بواسطة تداخل بين البروتين G وأهدافه داخل الخلية، وبسبب هذا التضخيم فإن شغل جزء فقط من المستقبلات الإجمالية للجين النوعي قد يكفي للحصول على استجابة عظمى من قبل الخلية التي تتطلب في الحالة العامة شغل كافة المستقبلات.

¹ أحد المنبهات الانتقائية لمستقبلات β_2 الأدرينرجية الذي يعمل على توسيع القصبات.



- إن الأنظمة التي تمتلك مثل هذا السلوك لديها **مستقبلات احتياطية** **Spare receptors²**.

- نشاهد المستقبلات الاحتياطية في مستقبلات **الأنسولين** (يُقدَّر بأن 99٪ من مستقبلات الأنسولين احتياطية، الأمر الذي يمثل احتياطياً وظيفياً هائلاً لتأمين دخول كميات مناسبة من السكر إلى الخلية، أي أن الإنسان يستخدم فقط 1٪ من المستقبلات).

نلاحظ تغير عدد معقدات لجين_مستقبل بتغير عدد المستقبلات الاحتياطية الظاهرة

- من جهة أخرى، تكون 5-10٪ من مستقبلات الأدرينرجية بيتا احتياطية في قلب الإنسان (يوجد احتياطي وظيفي قليل في حال قصور القلب الذي يكون ناجماً عن الاحتشاء، حيث يجب أن تشغل معظم المستقبلات للحصول على التقلص الأعظمي).

مستقبلات الأنسولين:

- إن مفهوم المستقبلات الاحتياطية لها علاقة هامة من أجل فهم الآلية المرضية لداء السكري، فكما نعلم الآلية المرضية لداء السكري تستمر لفترة طويلة تتراوح لسنوات (5-10 سنوات) قبل بدء التظاهرات السريرية.
- تتمثل **المرحلة الأولى** من الآلية المرضية بعدم القدرة على تحمل الجلوكوز والسكريات، أما **المرحلة الثانية** تتمثل في نقص حساسية المستقبلات تجاه الأنسولين، **والمرحلة الأخيرة** تتمثل في نقص كمية الأنسولين المفرزة.
- ففي البداية نلاحظ أن كميات الأنسولين في البلازما ستكون طبيعية لكن كميات السكر تكون مرتفعة وذلك بسبب **نقص حساسية المستقبلات** تجاه الأنسولين (مقاومة المستقبلات للأنسولين)، وهذه الزيادة في كمية السكر في الدم تفعل خلايا بيتا في جزر

²تسمح المستقبلات الاحتياطية للاستجابة أن تحصل تحت الشروط التي يكون فيها تركيز المقلدات قليلة.

لانغرهانس لإنتاج المزيد من الأنسولين ونلاحظ ازدياد الأنسولين بشكل كبير لكن بدون فائدة لوجود خلل في المستقبلات (نقص حساسية أو مقاومة)، ولكن بعد فترة من الزمن تُصاب خلايا بيتا بالتعب وتفقد قدرتها على إنتاج الأنسولين فتتخفض مستويات الأنسولين في الدم ويتحول النمط الثاني من السكري غير المعتمد على الأنسولين إلى النمط الأول المعتمد على الأنسولين وذلك بعد فترة تقدر بـ (5-10 سنوات) والسبب في هذه الفترة الطويلة هو وجود احتياطي من مستقبلات الأنسولين التي تعمل على المعوضة في حال حدوث خلل ببعض المستقبلات الأخرى.

■ لذلك فإن الفيزيولوجيا المرضية تتطور خلال سنوات طويلة حتى تظهر أعراض المرض.

مستقبلات بيتا في القلب:

■ هذا المثال معاكس، فلا يوجد لمستقبلات بيتا في القلب احتياطي كبير، فعند حصول احتشاء في جزء من عضلة القلب فإننا نخسر هذا الجزء ولا نستطيع الاستفادة منه بعملية التقلص، لذلك كي يتقلص القلب بشكل كافي لا بد من أن تشغل جميع المستقبلات الموجودة، وكذلك في حال الأدوية المنبهة للقلب كالأدرينالين فلا بد له أن يشغل جميع المستقبلات الموجودة في القلب للوصول لتقلص أعظمي للقلب، حتى لا يحصل هناك كسر معوضة وبالتالي قصور قلب.

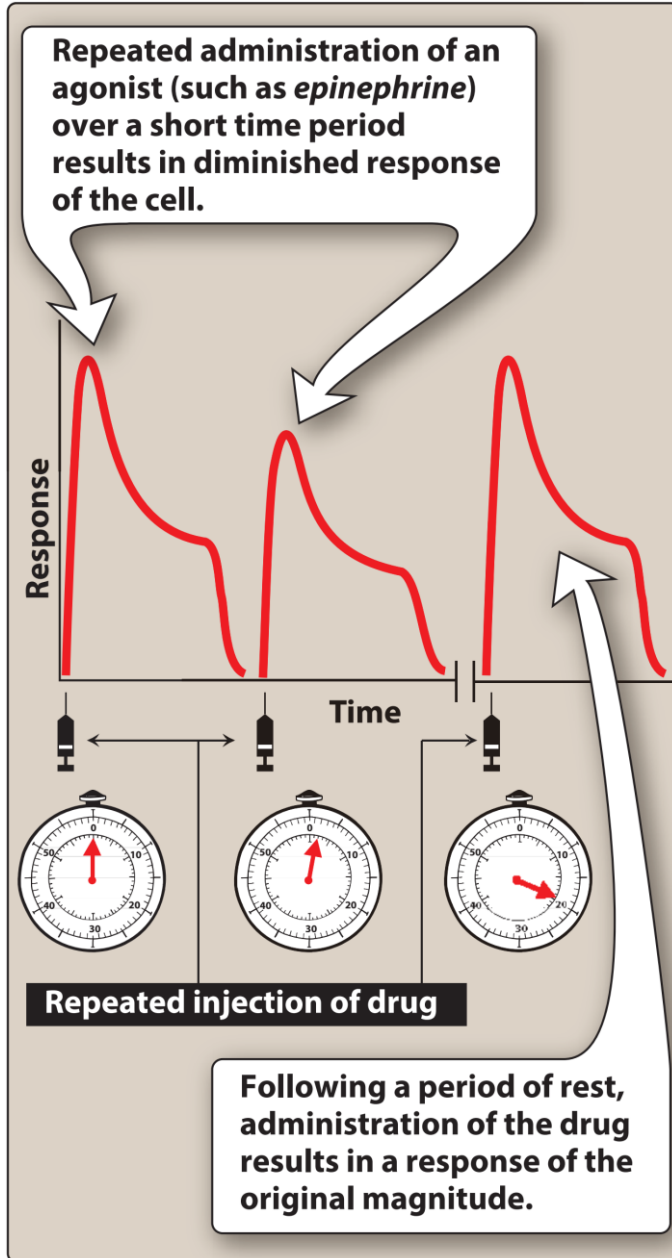
زوال حساسية المستقبلات

Desensitization and down-regulation of receptors

- قد يؤدي الإعطاء المتكرر أو المستمر للمقلد³ Agonist أو المعاكس Antagonist إلى تبدلات في استجابة المستقبل.
- مثال: عند تنبيه المستقبلات النيكوتينية يزداد تحرر الكالسيوم ضمن الخلية فيرتفع تركيزه داخل الخلوي مؤدياً إلى تقلص عضلي، ولكن التراكيز العالية من الكالسيوم الحر تسبب البدء بحدوث موت الخلية Apoptosis فتقوم الخلية كفعل دفاعي للوقاية من الضرر المحتمل عليها بانقاص حساسية المستقبل الموجود عليها تدريجياً للحماية من آثار التنبيه المفرط.

³ يتوضح في الفقرات القادمة .^^

- إن التناقص التدريجي في التأثير الدوائي يذكّرنا بظاهرة **التحمل الدوائي** وهي الحاجة إلى زيادة الجرعة من أجل الحصول على نفس التأثير الدوائي السابق، وهي ناجمة عن نقص حساسية المستقبلات أو بكلمة أخرى تسرع المقاومة (مثال: في البداية نعطي 10 ملغ مورفين لتسكين الألم ولكن مع الوقت تفقد هذه الجرعة فعاليتها ونحتاج لزيادتها من أجل الحصول على التأثير الدوائي المطلوب).



- **تسرع المقاومة Tachyphylaxi**: يُسبب الإعطاء المتكرر لدواء ما نقصاً في التأثير، حيث تزل حساسية المستقبل تجاه الفعل الدوائي.
- تحدث الأنماط الأخرى من زوال الحساسية عندما تكون المستقبلات تحت التنظيم الأدنى Down-regulation حيث يؤدي زوال (أو نقص) عدد المستقبلات إلى عدم تحسس الخلية للجين أو المقلد.
- ففي بعض الحالات ينتج عن ارتباط المقلد Agonist تبدلات جزيئية مورفولوجية في بنية المستقبلات المرتبطة بالغشاء كما في المستقبلات الخاضعة للانتقام الخلوي Endocytosis، وتحتجز من أي تدخل آخر مع المقلد.
- وعند حدوث هذه التبدلات فقد تكون **مؤقتة** أو **دائمة**، بحيث لا يستطيع دواء جديد التعرف على المستقبل لأن التعرف يتطلب التلاؤم الدقيق الذي تغيرت شروطه بسبب التبدلات الجزيئية فأصبح هذا المستقبل خارج عن الخدمة.

نلاحظ أن التنبيه المتكرر للخلية يؤدي إلى نقص في استجابتها، ولكنها تعاود نشاطها بعد فترة من الراحة.

4 Reduction in a cellular response to a molecule (as insulin) due to a decrease in the number of receptors on the cell surface.(خارجي)

- قد يُعاد تدوير هذا المستقبل إلى سطح الخلية، أو يستعيد حساسيته، أو بالعكس قد يخضع لعملية **التقويض** (الأمر الذي يؤدي إلى نقص العدد الإجمالي للمستقبلات المتوفرة).
- كما أن بعض المستقبلات تتطلب (ولا سيما القنوات ذات البوابات الفولطاجية) زمن محدد أي **فترة راحة Rest Period** تلي التنبيه قبل أن يتم التنبيه ثانية.
- حيث يكون المستقبل خلال طور الشفاء Recovery period **معنئاً** على الاستجابة أو لا يستجيب للمنبه مهما كانت شدته، كما في فترة الاسترخاء في الدورة القلبية.



علاقات الجرعة-الاستجابة

Dose-response relationships

- ❖ يُعرّف المقلّد Agonist بأنه أي عامل **خارجي المنشأ** يمكن أن يرتبط مع المستقبل ويؤدي إلى حدوث **الاستجابة** (سيرد شرحه بالفقرات القادمة).
- ❖ تعتمد الاستجابة الدوائية على **تركيز الدواء** في مقر المستقبل (مكان التأثير)، الذي يتعلق بـ:
 1. **الجرعة** الدوائية المعطاة.
 2. **عوامل متعلقة بالدواء وحرائكه** وتوافره الحيوي، مثل نسبة الامتصاص والتوزع والاستقلاب والإطراح.

علاقات الجرعة – الاستجابة المتدرجة

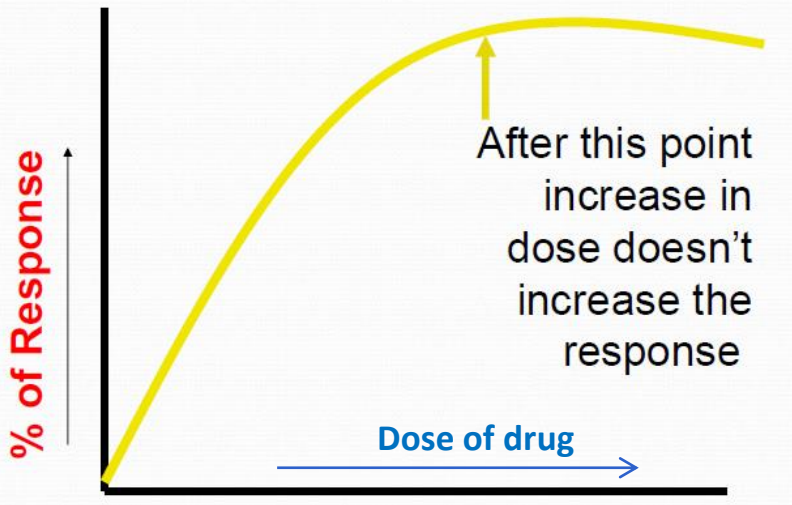
Graded dose-response relations

- عندما يزداد تركيز الدواء، فإن عمق التأثير الدوائي يزداد أيضاً (فعند زيادة جرعة دواء خافض للضغط، فإن هبوط الضغط سيزداد حتى حدٍ معين).

➤ تعتبر العلاقة بين الجرعة والاستجابة مستمرة ومتدرجة ويمكن وصفها رياضياً للعديد من الأجهزة بتطبيق **قانون فعل الكتلة⁵ Law Of Mass Action** بافتراض النموذج الأكثر بساطة لارتباط الدواء وهو:



➤ تكون الاستجابة بشكل **تأثير متدرج Gradual Effect** وهذا يختلف عن التأثير الكمي (الكوانتي) Quantal الذي يصف استجابة الكل أو لا شيء All or nothing (كتقلص العضلة القلبية مثلاً).



➤ كما نلاحظ جانباً أنه كلما ازدادت الجرعة الدوائية يزداد التأثير الدوائي حتى نصل إلى **الاستجابة القصوى** التي مهما ازدادت الجرعة بعدها لا تزداد الاستجابة، وفي بعض الأحيان قد تسبب هذه الزيادة في الجرعة تأثيرات غير مرغوبة قد تتطور لتأثيرات سمية.

✍ يوجد خاستان رئيسان للدواء يمكن تحديدهما بمنحنيات الجرعة-الاستجابة هما القدرة (القوة) Potency والفعالية Efficacy...

القدرة (القوة) Potency

✍ يقيس هذا المفهوم كمية الدواء الضرورية (الجرعة) لإنتاج تأثير بعمق معين، كأن نحسب **الجرعة المطلوبة** لإحداث 30 % من التأثير الأعظمي للدواء أو 50 %، ولعدد من الأسباب يتم استعمال التركيز الدوائي Effective Concentration المُنْتِج لـ 50 % من التأثير الأعظمي (EC_{50}) من أجل تحديد القدرة.

✍ إن العامل المُسهم الرئيس في تحديد EC_{50} هو الألفة Affinity⁶ الدوائية نحو المستقبل، حيث **كلما كانت الألفة أكبر كلما كان التركيز المطلوب أقل.**

⁵ شرح استنتاجي: قانون فعل الكتلة: كلما زادت الكتلة (أي تركيز الدواء أو الجرعة الدوائية) زاد أثرها أو نتيجتها (التأثير الدوائي).

⁶ Affinity: Ability to bind for a receptor.

ومن هنا يجب علينا معرفة هذين المفهومين...

1. الجرعة الفعّالة Effective Dose :

- الجرعة الفعّالة 50% (ED_{50}) Effective Dose 50% : هي الجرعة الدوائية الفعّالة التي تحدث 50% من التأثير الأعظمي.
- تفيدنا ED_{50} في تحديد الجرعة الأنسب لعامة السكان، فمثلاً: المدى الأفضل لجرعة من الدواء X تتراوح بين 10 إلى 40 ملغ، فلا يجب تجاوز هذه النسبة حتى لا نصل إلى السميّة ولا أن تكون أقل منها بحيث لا يكون هناك أي فعالية للدواء.
- كلما كانت ED_{50} أقل يكون الدواء أكثر قوة لأننا بحاجة لجرعة صغيرة لإحداث الفعل الدوائي.

يجب التنويه إلى أنه:

إذا كان دواء ما أكثر قوة More Potent من دواء ثان فهذا لا يعني بالضرورة أنه أفضل من الناحية السريرية وأكثر فعالية، فمن المهم أن نعلم أن التأثير الأعظمي أهم من الجرعة.

القدرة الضعيفة للدواء Low Potency لا تُعتبر نقطة سلبية إلا إذا كانت الجرعة اللازم إعطاؤها للمريض ليمارس الدواء مفعوله كبيرة بحيث يصعب استعمالها.

2. التركيز الفعّال Effective Concentration :

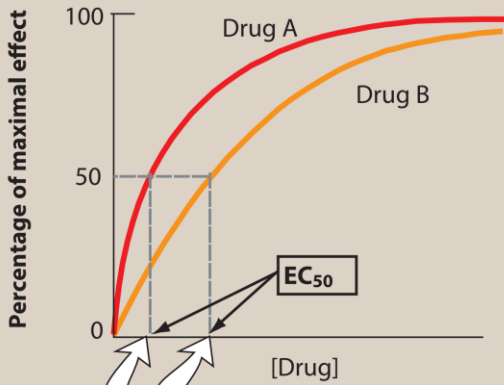
- التركيز الفعال 50% (EC_{50}) Effective Concentration 50% : هو التركيز المنتج لـ 50% من التأثير الأعظمي.
- يمكن مقارنة قوة الدواء اعتماداً على الـ EC_{50} ، فكلما كانت الـ EC_{50} أصغر كانت قدرة (قوة) الدواء أكبر.



ملاحظات:

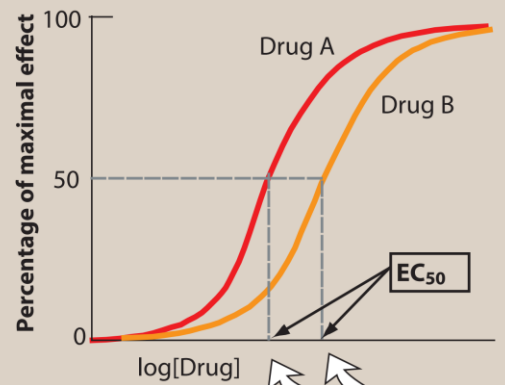
- عادةً لا نأخذ الجرعة على محور الفواصل وإنما نأخذ لوغاريتم الجرعة حتى تكون النقاط قريبة من بعضها بحيث نستطيع متابعة الخط البياني بدلاً من أن يكون كبيراً جداً يصعب متابعته بسبب مجال الجرعات (أو التراكيز) التي ربما تترتب على عدة مقادير.
- برسم لوغاريتم التركيز، فإن مجال الجرعات التامة يمكن رسمه في المخطط حيث تصبح المنحنيات سينية Sigmoid في شكلها، ومن السهولة أيضاً إحصائها لتقدير EC_{50} .

A



The EC_{50} is the concentration of the drug that produces a response equal to 50% of the maximal response.

B



The potency of drugs can be compared using the EC_{50} : the smaller the EC_{50} , the more potent the drug.

محور ال y في الصورتين A و B يمثل النسبة المئوية للتأثير الأعظمي للدواء.
الصورة A: محور ال x يمثل تركيز الدواء، والصورة B: المحور x يمثل لوغاريتم تركيز الدواء. لاحظ شكل المنحني في الصورة B (شكله سيني).
نلاحظ في الصورة A أن ال EC_{50} هو تركيز الدواء الذي يُنتج 50% من التأثير الأعظمي.

نلاحظ في الصورة B أنه كلما انزاحت ال EC_{50} نحو اليسار كلما كان الدواء أكثر قوة (كمية الجرعة المطلوبة لإحداث 50% من التأثير الأعظمي أقل)، وعند انزياح ال EC_{50} نحو اليمين تكون كمية الجرعة المطلوبة أكبر.

مثال لمقارنة القدرة:

نلاحظ أن الاستجابة القصوى التي تصل لها الأدوية الثلاث هي نفسها.

بينما

$$EC_{50}(A) = 15 \text{ mg}$$

$$EC_{50}(B) = 35 \text{ mg}$$

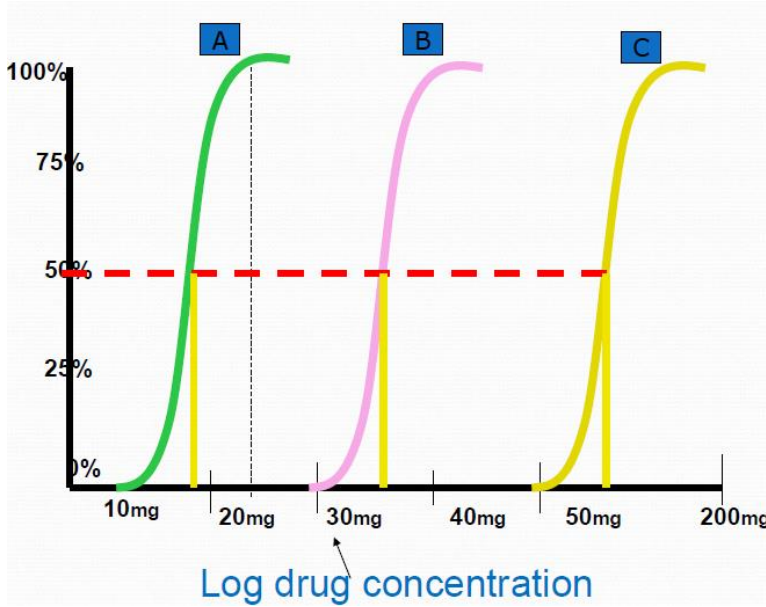
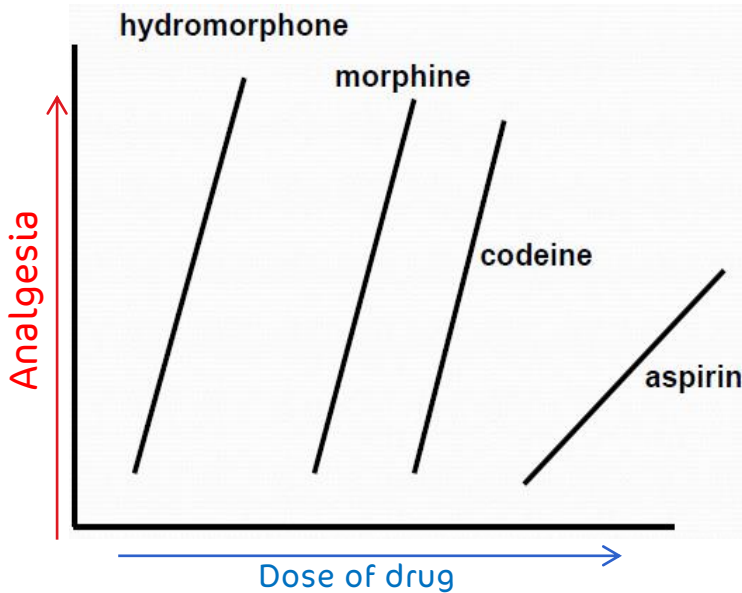
$$EC_{50}(C) = 60 \text{ mg}$$

وبالتالي نستطيع الاستنتاج أن:

1. الدواء A هو الأكثر قوة

2. الدواء C هو الأضعف

أي بإعطاء 35 ملغ من الدواء B أحصل على نفس التأثير عند إعطاء 15 ملغ من A.

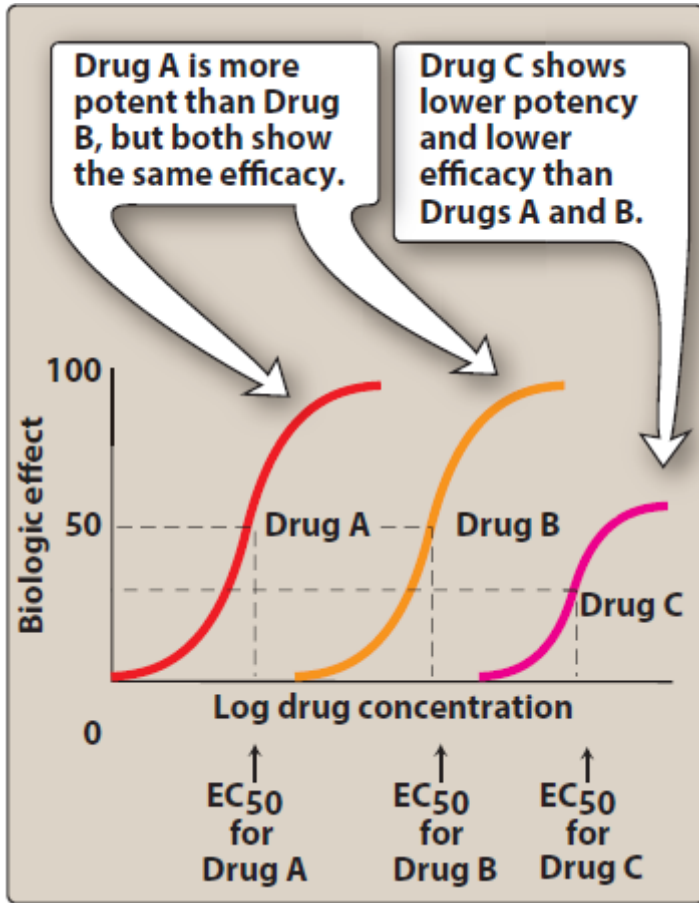
القدرة النسبية Relative Potency⁷:

- نلاحظ في المخطط جانباً وجود الإسبرين وثلاثة مشتقات مورفينية، بالمقارنة نلاحظ أن التأثير الأعظمي للإسبرين هو الأقل من بينهم أما الأدوية الثلاث الباقية فمتشابهة من حيث التأثير الأعظمي، إذاً المسكن الأقل فعالية هو الإسبرين (مضاد التهاب غير ستيرويدي).
- أما إذا قارنا من حيث القوة فنلاحظ أن المسكن الأضعف هو الإسبرين والأقوى هو hydromorphone.

⁷ Relative potency is a term used in bioassay to refer to the ability of a test sample, of unknown potency, to produce the desired response compared to a reference sample, when tested under the same conditions.

(هذا شرح خارجي للقدرة النسبية أما ما ذكره الدكتور فهو الوارد ضمن الفقرة).

الفعالية Efficacy



صورة توضح مفهومي
القوة والفعالية

✍ إن الخاصية الثانية التي يمكن تحديدها للدواء من مخططات الجرعة-الاستجابة هي الفعالية الدوائية (التأثير الأعظمي للدواء).

✍ تعتمد الفعالية الدوائية على:

- عدد معقدات دواء-مستقبل المتشكلة.
- نتيجة تفعيل المستقبل المقترن.
- وحدوث الاستجابات الخلوية (التأثير الدوائي الناتج).

✍ كلما كان **المنحني أعلى** ووصل إلى الفعالية العظمى، كانت **فعالية الدواء أكبر**.

✍ إن الاستجابة العظمى E_{max} أو الفعالية Efficacy أكثر أهمية سريرياً من القدرة Potency، وذلك لأن **الدواء** الأكثر فعالية يُعتبر أكثر منفعة علاجية من الدواء الأكثر قدرة (هام).

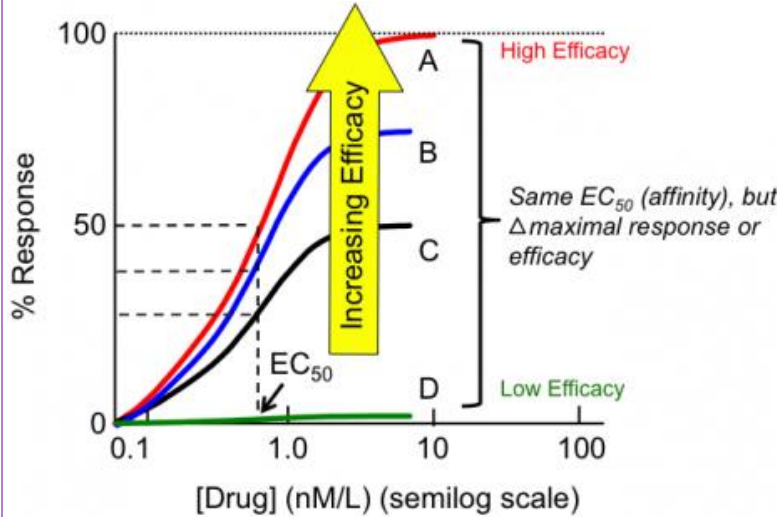
القدرة والفعالية Efficacy & Potency

الفعالية Efficacy	القدرة Potency
هي التأثير الأعظمي للدواء.	هي جرعة الدواء المطلوبة لإحداث 50% من التأثير الأعظمي ED_{50} .
ارتفاع منحني الجرعة-الاستجابة DRC يعكس فعالية الدواء.	التوضعات النسبية لمنحني الجرعة - الاستجابة DRC تعكس قوة الدواء.



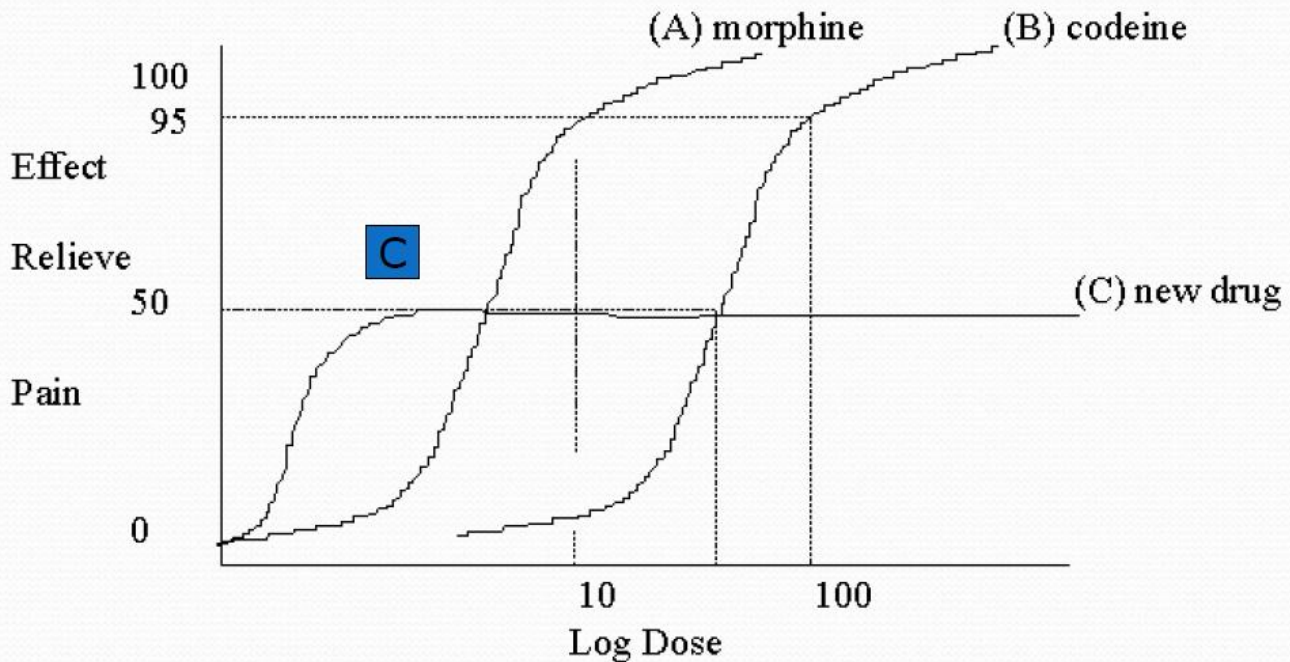
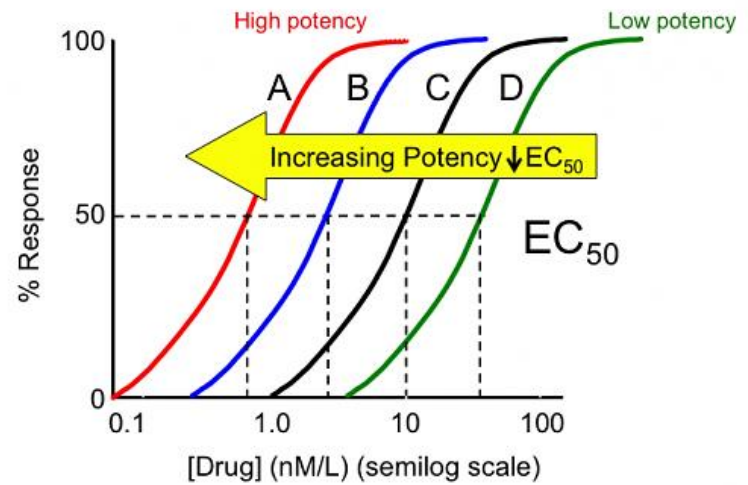
الفعالية Efficacy

كلما كان المنحني DRC أكثر ارتفاعاً كان الدواء أكثر فعالية.



القدرة Potency

كلما اتجه المنحني DRC نحو اليسار كان الدواء أكثر قوة.



لدينا دواء جديد (C) نريد مقارنته مع المسكنين morphine و codeine من حيث القدرة والفعالية.

إذا اعتمدنا على القدرة كمعيار للمقارنة (أي الجرعة الدوائية التي تحدث 50% من التأثير الأعظمي) ففي الدواء الجديد نحتاج إلى جرعة أقل من المسكنين الآخرين.

أما إذا اعتمدنا على الفعالية كمعيار، فإن فعاليته أقل أي تأثيره المسكن للألم أضعف بكثير. إذاً عند المقارنة بين دوائين نعتمد على الفعالية، إذا كانت متساوية بين الدوائين فإننا نلجأ إلى القدرة أما إذا كانت مختلفة فلا داعي لإكمال المقارنة لأن الفعالية أهم.

✍️ الفقرتان التاليتان (ارتباط الدواء بالمستقبلات وعلاقة الارتباط مع التأثير الدوائي) من الأرشيف ومرّ عليهما الدكتور دون شرحهما أثناء المحاضرة:

ارتباط الدواء بالمستقبلات Drug-receptor binding:

❖ يمكن التعبير عن العلاقة بين **تركيز الدواء وارتباطه بالمستقبلات** بالمعادلة التالية التي تعطينا فكرة عن الاستجابة الخلوية التي يمكن الحصول عليها:

$$\frac{[DR]}{[R_t]} = \frac{[D]}{K_d + [D]}$$

حيث أن:

[D]: تركيز الدواء الحر.	[DR]: تركيز الدواء المرتبط بالمستقبل.
[R _t]: التركيز الكلي للمستقبلات المرتبطة وغير المرتبطة (عدد المستقبلات الإجمالي).	K _d : ثابت انفكاك الدواء عن المستقبل.

ملاحظة هامة:

- ∞ إن قيمة K_d تستخدم لتحديد ألفة Affinity دواء ما لمستقبله، حيث أن الألفة توصف قوة التفاعل والارتباط بين لجين ومستقبله.
- ∞ كلما كانت قيمة K_d أعلى كان التفاعل والارتباط أضعف وبالتالي الألفة أقل.
- ∞ وفي الحالة المعاكسة عندما يكون لدواء ما قيمة K_d منخفضة، يكون الارتباط بين اللجين والمستقبل قوي والألفة عالية.

علاقة الارتباط مع التأثير الدوائي

Relationship of drug binding to pharmacological effect

- ★ إن ارتباط الدواء مع المستقبل يؤدي إلى بدء حوادث تؤدي في النهاية إلى استجابة حيوية يمكن قياسها.
- ★ إن المعادلة الرياضية التي تعبر عن العلاقة بين تركيز الدواء وارتباطه بالمستقبل يمكن أن تطبق على الجرعة (تركيز الدواء) والاستجابة (التأثير)، لتعطي الافتراضات التالية:
 - ← إن مقدار الاستجابة يتناسب مع كمية المستقبلات المرتبطة أو المشغولة.
 - ← يحدث التأثير الأعظمي عندما ترتبط جميع المستقبلات.

★ في هذه الحالة تصبح المعادلة:

$$\frac{[E]}{[E_{\max}]} = \frac{[D]}{K_d + [D]}$$

$[E_{\max}]$: التأثير الأعظمي للدواء.

$[E]$: تأثير الدواء بالتركيز $[D]$.

🔚 انتهت فقرة الأرشفة

بمتابعة علاقات جرعة_استجابة سنتحدث عن المفاهيم التالية..

أولاً: المقلدات (المشابهات) Agonists

🔚 إذا ارتبط الدواء مع المستقبل وأنتج استجابة حيوية مماثلة لاستجابة اللجين داخلي المنشأ، فإنه يعرف بالمقلد.

🔚 وتكون تأثيرات هذه المقلدات مشابهة لتأثيرات فعل اللجين داخلي المنشأ من حيث التأثير وليس بالضرورة من حيث الكم (مثال: يؤدي المقلد الودي لزيادة في عدد ضربات القلب كالأدرينالين ولكن ليس بالضرورة أن تكون نفس الزيادة في عدد ضربات القلب).

مثال عن الفينيل افرين Phenylephrine:

- يعتبر ال-Phenylephrine⁸ مقلداً للنور أدرينالين على مستوى مستقبلات α_1 الأدرينرجية، لأنه ينتج تأثيرات مُشابهة تماماً لفعل اللجين داخلي المنشأ Norepinephrine.
- إن ارتباط ال-Phenylephrine مع مستقبلات α_1 الأدرينرجية في أغشية العضلات الملساء الوعائية يحرك شوارد الكالسيوم Ca^{+2} إلى داخل الخلية مؤدياً بذلك إلى قصر الخلايا العضلية وبالتالي نقص قطر الشريينات وبالتالي ستزداد المقاومة تجاه جريان الدم عبر الأوعية، فيرتفع ضغط الدم الشرياني للمحافظة على الجريان الدموي.
- لذلك يُستخدم ال-Phenylephrine في حالات الصدمة التي يحدث فيها هبوط ضغط وذلك من أجل رفع ضغط الدم الشرياني.

🔚 يوضح هذا الوصف المختصر أن المقلد يمتلك العديد من التأثيرات التي يمكن قياسها، بما فيها تأثيراته على الجزيئات داخل الخلوية، والخلايا والأنسجة والعضوية.

⁸ يؤثر على مستقبلات α_2 بصورة ضعيفة جداً ولا يؤثر على β .

✍️ تعزى جميع التأثيرات السابقة إلى التداخل بين الجزيئة الدوائية وجزيئة المستقبل.

✍️ الصورة المجاورة توضح أنه:

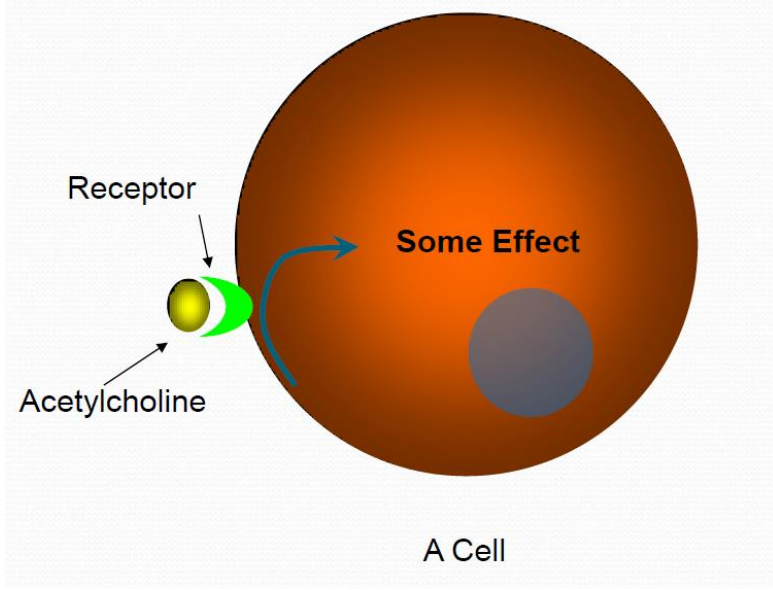
عند إعطاء أستيل كولين من منشأ

خارجي فإنه يرتبط مع مستقبلاته سواء

كانت موسكارينية أو نيكوتينية ويعطي

تأثيرات مشابهة لتأثيرات الأستيل

كولين داخلي المنشأ.



أنواع المقلدات

1. (المقلد) (المشابه) (التام *Full Agonist*):

✓ يُسبب استجابة قصوى، حيث يحدث نفس التأثير الأعظمي E_{max} الذي يحدثه اللجين الداخلي المنشأ.

✓ لديه ألفة قوية للمستقبل *Strong Affinity* وفعالية قصوى *Maximal Efficacy*.

✓ عندما نقول مصطلح مقلد فإننا نعني مقلد تام (مثل إشارة الـ + في الرياضيات).

✓ وكمثال عليه الـ Phenylephrine المطروح سابقاً.



2. (المقلد) (المشابه) الجزئي *Partial Agonist*:

✓ ترتبط هذه المقلدات بالمستقبل بطريقة مشابهة للمقلد الحقيقي كما أنها تمتلك فعالية داخلية المنشأ أكبر من الصفر ولكنها أقل من فعالية

المقلد الكامل Full Agonist

✓ لا تنتج المقلدات الجزئية (ولو شغلت جميع المستقبلات) تأثيراً أعظمية E_{max} كما يحدث بالمقلد الكامل، لكن قد يمتلك المقلد الجزئي ألفة Affinity أكبر أو أقل أو مماثلة للمقلد الكامل.

✓ تتصف هذه الأدوية بأنها تحت شروط ملائمة قد تعمل معاكسة للمقلد الكامل.

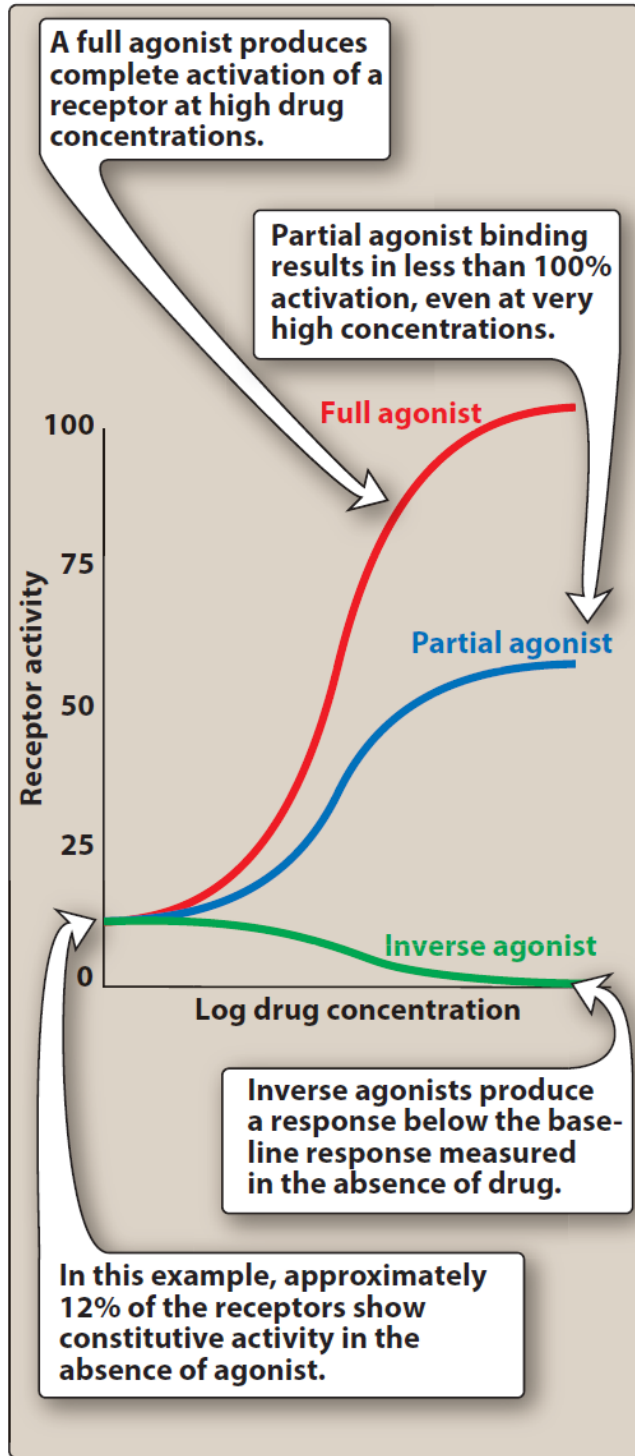
✓ متى تعمل المقلدات الجزئية كمعاكسات جزئية؟

■ نعلم أن للمقلد الجزئي E_{max} أقل من E_{max} للمقلد الكامل.

■ فعندما يتواجد كلاً من المقلد الحقيقي والمقلد الجزئي، فإن المقلد الجزئي سيشغل جزء من المستقبلات التي يشغلها المقلد الحقيقي عادةً.

■ وبالتالي يكون التأثير النهائي الناتج أعلى من التأثير الأعظمي للمقلد الجزئي ولكنه أقل من التأثير الأعظمي للمقلد الحقيقي.

■ فنلاحظ في هذه الحالة أن المقلد الجزئي عمل كمعاكس جزئي، لأنه أنقص من التأثير الأعظمي للمقلد الحقيقي فيما لو كان متواجداً لوحده.

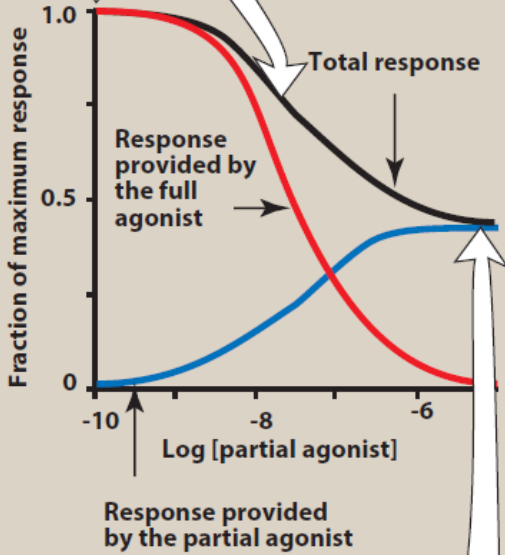


نلاحظ على المخطط تغير التأثير الأعظمي باختلاف نوع المقلد.

Key: Full agonist (red diamond)
 Partial agonist (blue diamond)
 Fully active receptor (orange shape)
 Partially active receptor (blue shape)

High levels of agonist may activate all receptors and produce unwanted overstimulation.

The presence of partial agonist displaces some agonist, resulting in diminished receptor response.



At high concentration of partial agonist, the agonist is completely displaced, and receptor activity is determined by the intrinsic activity of the partial agonist.

✓ ماذا يحدث للتأثير الأعظمي E_{max} للمقلد بوجود تراكيز متزايدة من المقلد الجزئي؟

■ عندما يزداد عدد المستقبلات المشغولة بالمقلد الجزئي، فإن التأثير الأعظمي E_{max} للمقلد يتناقص حتى يصل للتأثير الأعظمي للمقلد الجزئي.

نلاحظ جانباً أنه:

_ في الحالة الأولى تم شغل جميع المستقبلات بالمقلد (وقد يؤدي هذا لنتائج غير مرغوبة).

_ في الحالة الثانية تم إعطاء مقلد حقيقي بوجود الجزئي وبالتالي يشغل المقلد الجزئي جزء من المستقبلات فيمنع المقلد الحقيقي من شغل كل المستقبلات والوصول إلى التأثير الأعظمي.

_ في الحالة الثالثة نشاهد تراكيز مرتفعة من المقلد الجزئي ليشغل جميع المستقبلات ويحصل الأثر على هذا الأساس.



إن فعل المقلدات الجزئية كمقلدات ومعاكسات قد يُستعمل علاجياً.

✓ مثال: يعتبر الـ Aripiperazole (العامل المضاد للذهان اللانموذجي) مقلداً جزئياً انتقائياً

لمستقبلات الدوبامين Dopamine:

- تميل سبل الـ Dopamine مفرطة الفعالية للتثبط بالمقلد الجزئي، بينما قد تتنبه السبل الأقل فعالية (أي التي لا تكون مفرطة كسابقتها).
- قد يشرح هذا قدرة الـ Aripiperazole على تحسين عدد من أعراض الفصام Schizophrenia مع خطر صغير في التسبب بتأثيرات ضارة خارج هرمية.

3. المقلد (المعاكس *Inverse Agonist*):

✓ هو أي دواء يرتبط بالمستقبل بطريقة مشابهة للمقلد ولكنه يقوم بإنتاج تأثيرات معاكسة لتأثير المقلد الحقيقي.

(لم يتوسع الدكتور في شرح هذه الفقرة وأكد على أهمية التمييز بين مفهوم المقلد المعاكس والمعاكسات التي سنأتي على شرحها).
المفهوم الثاني..

ثانياً: المعاكسات Antagonists

✎ المعاكسات: هي أدوية تنقص أو تعاكس تأثيرات دواء آخر أو لجين داخلي المنشأ.

يجب التمييز بين المعاكسات والمقلد المعاكس بأن:

ارتباط المقلد المعاكس بالمستقبل يؤدي لإنتاج تأثيرات معاكسة للمقلد، أما ارتباط المعاكسات مع المستقبل يكون بطريقة سلبية بحيث يمنع ظهور تأثير المقلد دون إنتاج أي فعل بحد ذاته.

✎ تؤثر العديد من المعاكسات على الجزيئات الكبيرة للمستقبل بشكل مشابه للمقلد.



📌 قد تحدث المعاكسة بعدة طرق:

1. التعاكس الدوائي Pharmacologic antagonism

➤ ونميز نوعان للتعاكس الدوائي:

7. التعاكس التنافسي *Competitive antagonists*:

♥ إذا كان المعاكس والمقلد يرتبطان بنفس المقر على المستقبل فيُقال أنه تنافسي Competitive.

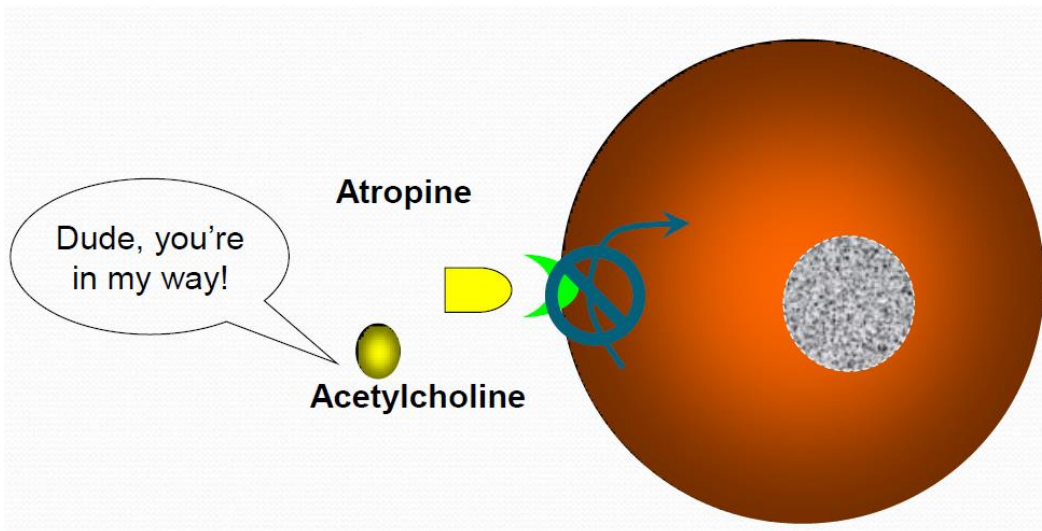
♥ أي أن المعاكس يشغل المستقبل بطريقة سلبية ويقوم بمنع المقلد من الارتباط مع المستقبل وبالتالي منع ظهور تأثيراته.

♥ لا تمتلك المعاكسات التنافسية فعالية داخلية ولذلك لا تنتج تأثيراً بذاتها.

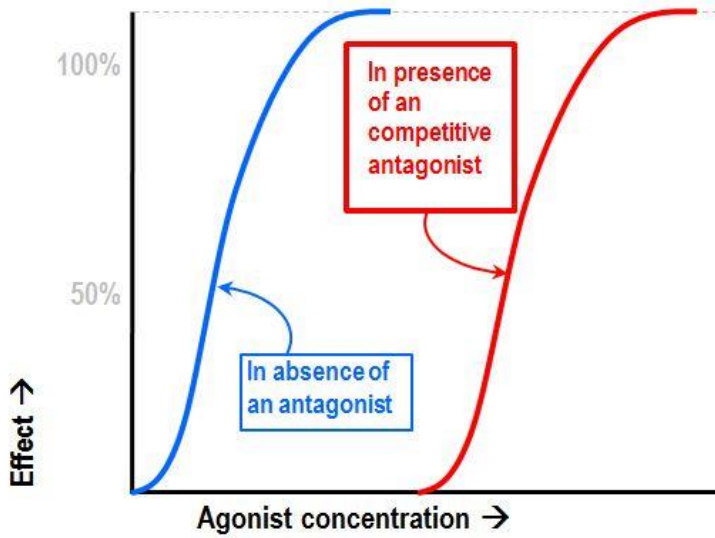
أمثلة:

• مثال(1): ينافس البارزوسين Prazocin (دواء خافض لضغط الدم) اللجين الداخلي Norepinephrine على مستقبلات α_1 الأدرينرجية، منقصاً بذلك مقوية العضلات الملساء الوعائية مما يؤدي إلى هبوط ضغط الدم.

• مثال(2): لا يمتلك الأتروبين تأثيراً بحد ذاته، ولكنه يشغل مكان الأستيل كولين على المستقبلات الموسكارينية مانعاً بذلك الأستيل كولين من القيام بعمله نظراً لعدم قدرته على الارتباط بمستقبله، فتظهر التأثيرات المعاكسة لتأثيرات الأستيل كولين (فبدلاً من حدوث تقبض الحقة بتأثير الأستيل كولين فإن الأتروبين يلغي هذا التأثير بشكل سلبي مؤدياً لتوسيع الحقة، أو بدلاً من زيادة المفرزات يقوم الأتروبين بإنقاصها).



منع الأتروبين
للأستيل كولين من
الارتباط بمستقبله

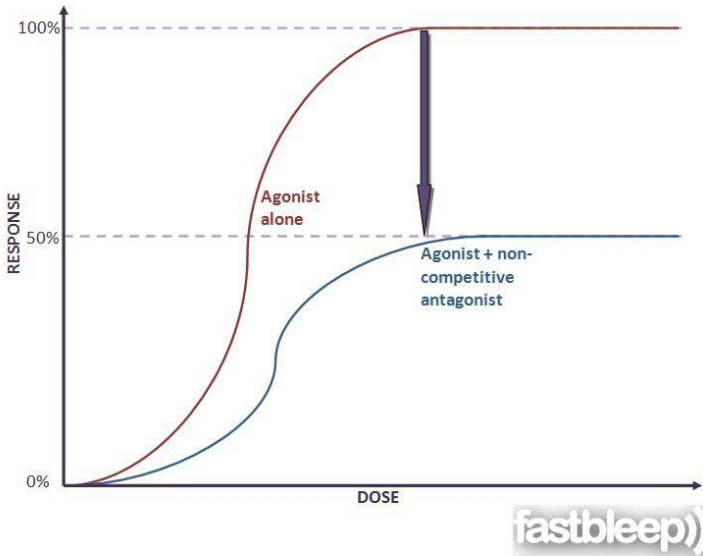


نلاحظ انزياح المنحني نحو اليمين (زيادة قوة المقلد أي الجرعة) للتغلب على المعاكس

♥ وبالتالي فإن المعاكس التنافسي يكون أكثر ألفة للمستقبل من المقلد، ويمكن عكس تأثير هذا المعاكس بإعطاء جرعة عالية من المقلد وبالتالي زيادة قدرة المقلد ليتغلب على المعاكس (انزياح المنحني إلى اليمين).

♥ إن معظم الأدوية هي أدوية تنافسية.

2. التعاكس اللاتنافسي Non-Competitive antagonists:



نلاحظ انخفاض الفعالية عند وجود المعاكس الغير تنافسي والمقلد

♥ إذا ارتبط المعاكس مع مقر آخر غير مكان ارتباط المقلد على المستقبل فإن التداخل يكون غير تنافسي.

♥ يكون العمل الرئيسي لهذا المعاكس تخفيض فعالية Efficacy المقلد، ونلاحظ انخفاض المنحني نحو الأسفل على الشكل المجاور.

♥ يوجد القليل من الأدوية التي تعمل بهذا المبدأ وأهمها: Phenoxybenzamine, Didoxin, Allopurinol, PPIs, Aspirin.

ملاحظة هامة:

لـ بالمقارنة بين المخططين السابقين، نجد أن آلية عمل المعاكس التنافسي تقوم على إنقاص قوة المقلد (انزياح منحني المقلد نحو اليمين في المخطط الأول).
لـ أما آلية عمل المعاكس اللا تنافسي تقوم على خفض فعالية المقلد (انزياح المنحني نحو الأسفل في المخطط الثاني).

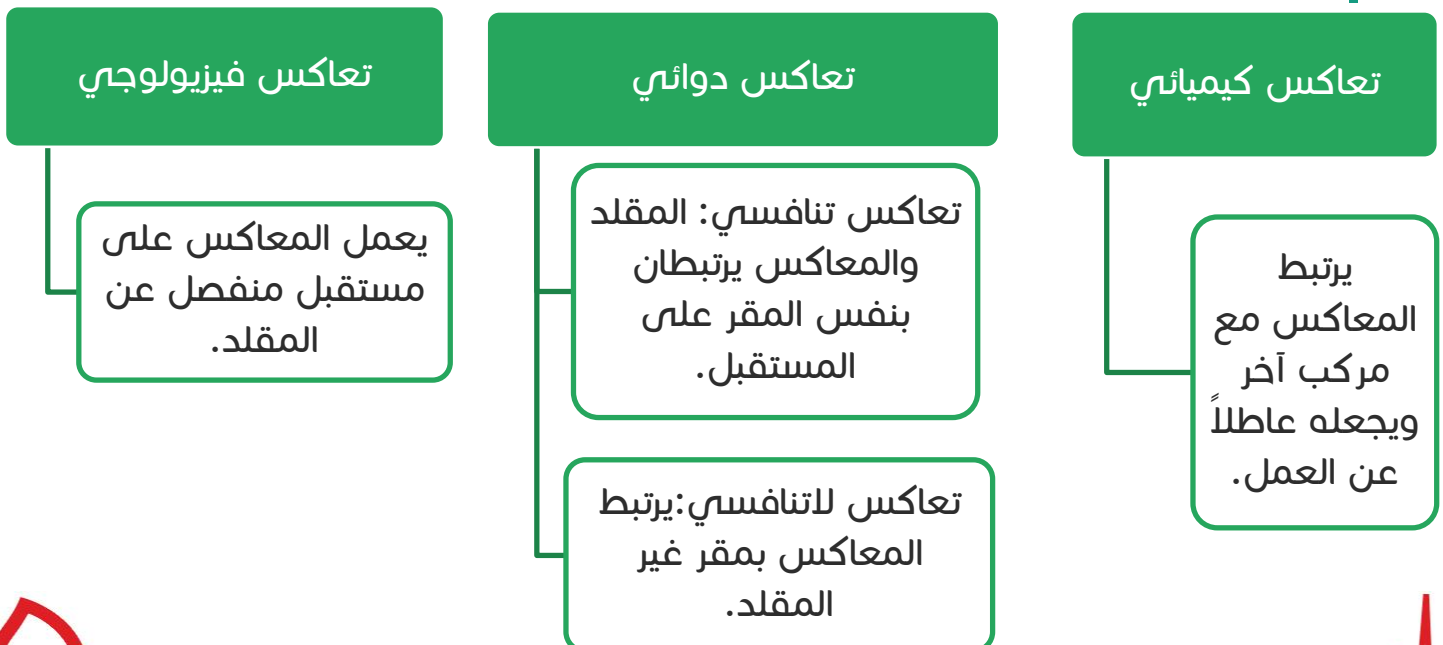
2. التعاكس الكيميائي Chemical antagonism

- قد يعمل الدواء أيضاً كمعاكس كيميائي بارتباطه مع دواء آخر وجعله عاطلاً Inactive.
- مثال: يرتبط البروتامين Protamine شاربياً (على نحو متأين) مع الهيبارين Heparin فيصبح الهيبارين عاطلاً (أي يعكس البروتامين تأثير الهيبارين المضاد للتخثر).
- مثال آخر: تعاكس مضادات الحموضة (وهي عبارة عن أساس ضعيف) الإفراز الحمضي المعدي وتعدله.

3. التعاكس الوظيفي (الفيزيولوجي)

Functional (Physiologic) antagonism

- قد يعمل المعاكس على مستقبل منفصل على نحو تام عن المستقبل الذي يعمل عليه المقلد، محدثاً تأثيرات وظيفية معاكسة للمقلد.
- المثال الكلاسيكي لهذا التعاكس هو معاكسة الـ Epinephrine للهستامين المحرض لتقبض القصبات:
- يرتبط الهستامين مع مستقبلات H1 الهستامينية في العضلات الملساء القصية مسبباً تقلصاً وتضييقاً في الشجرة القصية (تقبض قصبي).
- يعتبر الـ Epinephrine مقلداً للمستقبلات الأدرينرجية β_2 في العضلات الملساء القصية حيث يسبب ارتخاءً فعالاً في العضلات القصية (توسع قصبي).
- إذاً: التأثيران متعاكسان تماماً فالأول مقبض والآخر موسّع، كما أنهما يعملان على مستقبلين منفصلين تماماً.



علاقات الجرعة - الاستجابة الكمية

Quantal dose-response relationships

- ❖ علاقات الجرعة الاستجابة هي: تأثير مقدار الجرعة على نسبة السكان Population التي تستجيب للجرعة.
- ❖ ذكرنا سابقاً أن العلاقة بين الدواء والاستجابة هي علاقة تدرجية لا كمية، إلا أننا نستطيع الاستعانة بهذا المفهوم عند إجراء دراسة على مجموعة من المرضى.

مثال:

- أقمنا دراسة لتحديد علاقة الجرعة_الاستجابة الكمية عند مجموعة من السكان (الجمهرة) لدواء Atenolol (وهو دواء خافض لضغط الدم)
- عرّفنا الاستجابة بأنها إيجابية (موجودة) عند انخفاض ضغط الدم بمقدار 5 ميلي متر زئبقي أو أكثر، أما إذا كان أقل من 5 ميلي متر زئبقي فلا يوجد استجابة (يمكن تغيير نقطة الاستجابة وبالتالي يتغير عدد السكان المستجيبين على أساسها).
- ❖ تعرف هذه الاستجابات بالكمية Quantal، لأن التأثير بالنسبة لأي شخص قد يحدث أو لا يحدث.
- ❖ وبالتالي يمكن أن نحول الاستجابات المتدرجة لكمية إذا حددنا مسبقاً مستويات الاستجابة المتدرجة وصممناها كنقطة لحدوث الاستجابة أو عدم حدوثها.
- ❖ يعد منحنى الجرعة الاستجابة الكمية، مفيداً لتحديد الجرعات التي يستجيب عليها معظم السكان (أي الجرعة الأكثر فعالية عند حوالي 90٪ من المرضى).

المنسب العلاجي Therapeutic Index (هامش الأمان)

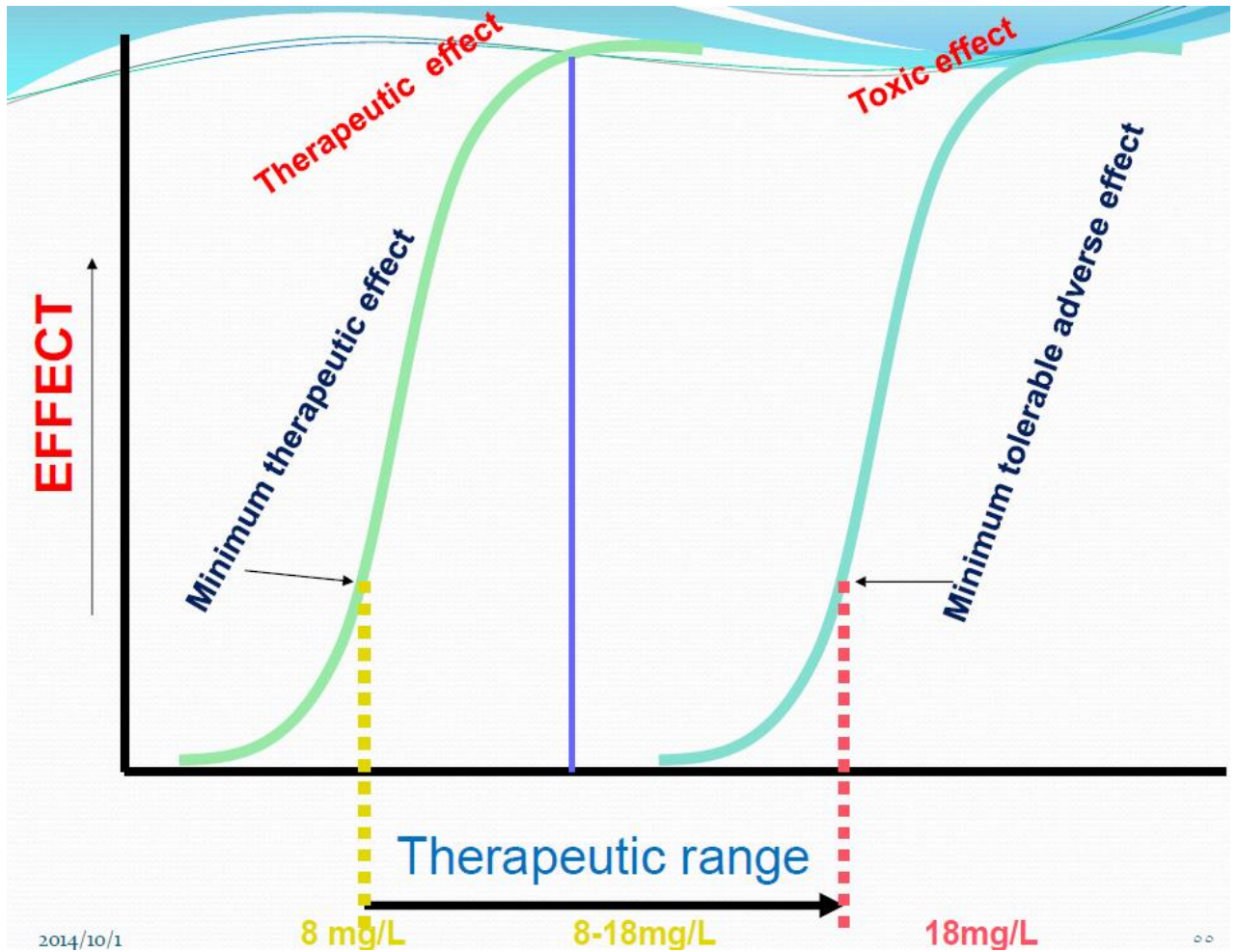
- ✍ المنسب العلاجي لدواء ما هو: نسبة الجرعة التي تنتج السمية إلى الجرعة التي تنتج الاستجابة الفعالة المرغوبة سريرياً (العلاجية) في مجموعة من الأفراد.
- ✍ يُحدّد المنسب العلاجي بقياس تواتر الاستجابة المرغوبة والاستجابة السمية لمختلف جرعات الدواء.
- ✍ تُستخدم عادة الجرعات التي تنتج تأثيراً علاجياً وتأثيراً سميّاً عند 50 ٪ من السكان (Effective Dose 50 و Toxic Dose 50)، ويمكن قياسها على جميع المستويات.

$$\text{THERAPEUTIC INDEX} = \text{TD}_{50} / \text{ED}_{50}$$

كلما كان المنسب العلاجي (هامش الأمان) أكبر، كانت إمكانية ظهور التأثيرات السمية أقل في الجرعات الاعتيادية.

على سبيل المثال يتميز الـ Warfarin (مضاد تخثر فموي) بمنسب علاجي ضيق بينما يتميز البنسلين Penicillin (مضاد حيوي) بمنسب علاجي كبير وبالتالي استخدام آمن أكثر.

مثال:

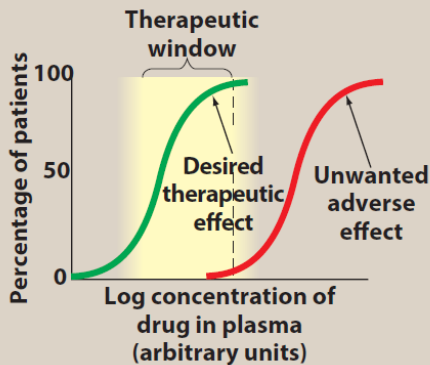


- نلاحظ في المخطط السابق أنه كلما ازدادت الجرعة الدوائية تزداد الاستجابة حتى الوصول إلى التأثير الأعظمي.
- في المخطط الأيسر بدأ التأثير العلاجي الأدنى Minimum therapeutic effect عند 8 mg/L.
- ويزداد التأثير العلاجي حتى نصل إلى التأثير العلاجي الأعظمي Therapeutic effect.

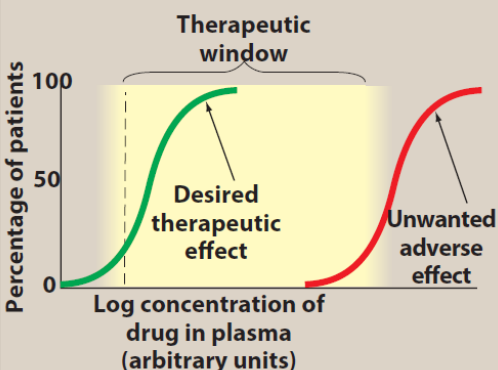
- عند متابعة زيادة الجرعة الدوائية (المخطط الأيمن) يبدأ ظهور التأثيرات غير المرغوبة Minimum tolerable adverse effect (الجانبية) عند 18mg/L ومع زيادة الجرعة أكثر تبدأ التأثيرات السمية بالظهور.
- من هنا نستطيع القول أن التركيز المرغوب بالبلازما الذي يُعرّف بالمدى العلاجي Therapeutic range هو: $[8-18]\text{mg/L}$ ، حيث أننا نتجه إلى السمية إذا كانت الجرعة أكبر من هذا المجال ولا نحصل على استجابة إذا كانت الجرعة أقل منه.
- ✍ وبالتالي كلما كان المدى العلاجي أكبر كلما كان استخدام الدواء آمن أكثر، مع العلم أن هناك فروقات فردية تابعة للتداخلات الدوائية مثلاً (فالجرعة السمية عند الشخص الأول قد تكون جرعة علاجية عند الشخص الثاني).
- ✍ من الأدوية الشهيرة بالمدى العلاجي الضيق هي: Warfarin, Digoxin¹⁰ theophylline, lithium.

الوارفارين Warfarin

A Warfarin: Small therapeutic index



B Penicillin: Large therapeutic index



- عند زيادة جرعة ال Warfarin يستجيب جزء أكبر من المرضى (تكون الاستجابة المرغوبة هنا بزيادة زمن البروثرومبين PT إلى الضعفين) حتى نصل إلى الجرعة التي يستجيب معها كل المرضى تقريباً (تأثير مميّ)، لكن الجرعات الأعلى من ال Warfarin قد تحدث استجابات سمية (النزف).
- يُلاحظ أنه عندما يكون المنسب العلاجي للدواء منخفضاً فمن المحتمل أن يمتلك مجالاً من التراكيز تتراكب فيه الاستجابات الفعالة والسمية، حيث ينزف بعض المرضى بينما مرضى آخرون يحققون زمن البروثرومبين PT المرغوب.

نلاحظ في هذا المخطط المنسب العلاجي الضيق للوارفارين والكبير للبنسلين، وبالتالي هامش أمان البنسلين أكبر

¹⁰ مقوي قلب.

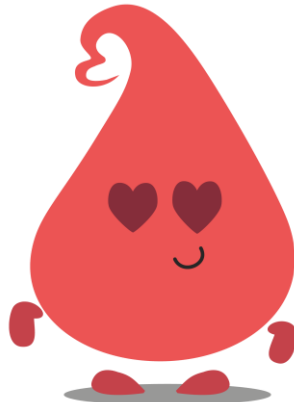
- من المحتمل أن تختلف استجابة المرضى نحو الدواء ذي المنسب العلاجي الضيق، بسبب **تقارب التراكيز الفعالة والسمية للدواء.**
- الأدوية ذات المنسب العلاجي المنخفض يتبدل تأثيرها العلاجي على نحو مهم بتبدل **توافرها الحيوي** (أي تغير في الحرائك الدوائية سوف يزيد أو ينقص التركيز البلازمي وينتقل التأثير إلى سمي).

مثال عن حالة سريرية:

✓ في حال قدوم مريض يعاني من خثار وريدي، نقوم بالبداية بإعطاء جرعة كاملة من الهيبارين عن طريق الوريد مع مراقبة زمن البروترومبين ما بين 1.0 و 0.5، يستمر الهيبارين بشكل عام مدة سبعة عشرة أيام، نقوم بعدها بإدخال الوارفارين في الأيام الخمسة الأخيرة من إعطاء الهيبارين بجرعة صغيرة (لأن هامش الأمان للوارفارين صغير)، ثم نقوم بزيادة الجرعة بالتدريج مع مراقبة زمن البروترومبين حتى أصل للهدف وهو جعل INR^{11} بين 2 و 3، عندها نقول أننا وصلنا للجرعة المناسبة، فنقوم بإيقاف الهيبارين ونتابع مع الوارفارين في الآلية السابقة مع مراقبة كل 48 ساعة والاستمرار بالتعديل على الجرعات للمحافظة على المدى السابق ل INR .

البنسلين Penicillin

- يعتبر البنسلين نموذجاً للدواء ذي المنسب العلاجي الكبير.
- من الشائع إعطاء جرعات مفرطة (عشرة أضعاف الجرعات المطلوبة الدنيا) لتحقيق الاستجابة المرغوبة بدون خطر حدوث التأثيرات السمية.
- **الأدوية ذات المنسب العلاجي الكبير لا يتبدل تأثيرها العلاجي على نحو مهم بتبدل توافرها الحيوي.**



¹¹ international normalized ratio:INR أي النسبة الدولية المقيّمة.

فيديوهات كابلان لما تتضمنه المحاضرة:

- Pharm1_Sec01_Ch02a_Pharmacodynamics: عن مفاهيم المعاكسات والمقلدات والقوة والفعالية.
- Pharm1_Sec01_Ch02b_drCurves: عن مخططات تشرح ما سبق.
- Pharm1_Sec01_Ch02c_Quantal: عن علاقة جرعة_استجابة الكمية التي تفيد في معرفة هامش الأمان.
- Pharm1_Sec01_Ch02d_Signaling: عن المستقبلات وعائلاتها في المحاضرة السابقة.

Over view * __ *

- ✓ تتميز العديد من المستقبلات بأنها قادرة على تضخيم الإشارة (مضاعفة الإشارة) من حيث المدة والشدة.
- ✓ المستقبلات المرتبطة بالبروتين G هي **الأكثر قدرة** على تضخيم الإشارة.
- ✓ إن الأنظمة التي تمتلك مثل هذا السلوك لديها **مستقبلات احتياطية**.
- ✓ يُقدّر بأن 99٪ من مستقبلات الأنسولين احتياطية، ومن جهة أخرى، تكون 5-10٪ من مستقبلات الأدرينرجية بيتا احتياطية في قلب الإنسان.
- ✓ **التحمل الدوائي** هي الحاجة إلى زيادة الجرعة من أجل الحصول على نفس التأثير الدوائي السابق، وهي ناجمة عن نقص حساسية المستقبلات أو بكلمة أخرى تسرع المقاومة.
- ✓ تعتمد الاستجابة الدوائية على تركيز الدواء في مقر المستقبل (مكان التأثير)، الذي يتعلق بـ:
 - الجرعة الدوائية المعطاة.
 - عوامل متعلقة بالدواء وحرائكه وتوافره الحيوي.
- ✓ كلما ازدادت الجرعة الدوائية يزداد التأثير الدوائي حتى نصل إلى الاستجابة القصوى التي مهما ازدادت الجرعة بعدها لا تزداد الاستجابة وفي بعض الأحيان قد تسبب هذه الزيادة تأثيرات غير مرغوبة التي تتطور لتأثيرات سمية.

✓ **القوة:** يقيس هذا المفهوم كمية الدواء الضرورية (الجرعة) لإنتاج تأثير بعمق معين، كأن نحسب الجرعة المطلوبة لإحداث 30 % من التأثير الأعظمي للدواء أو 50 %، ولعدد من الأسباب يتم استعمال التركيز الدوائي المنتج لـ 50 % من التأثير الأعظمي (EC50) من أجل تحديد القدرة.

✓ **الجرعة الفعالة 50% (ED50%):** هي الجرعة الدوائية الفعالة التي تحدث 50 % من التأثير الأعظمي.

✓ **التركيز الفعال 50% (EC50%):** هو التركيز المنتج لـ 50 % من التأثير الأعظمي.

✓ **الفعالية الدوائية:** هي التأثير الأعظمي للدواء.

✓ إذا ارتبط الدواء مع المستقبل وأنتج استجابة حيوية معادلة لاستجابة اللجين داخلي المنشأ، فإنه يعرف **بالمقلد**.

■ المقلد (المشابه) التام أو الحقيقة: يُسبب استجابة قصوى، حيث يحدث نفس التأثير الأعظمي E_{max} الذي يحدثه اللجين الداخلي المنشأ.

■ المقلد (المشابه) الجزئي: ترتبط هذه المقلدات بالمستقبل بطريقة مشابهة للمقلد الحقيقي كما أنها تمتلك فعالية داخلية المنشأ أكبر من الصفر ولكنها أقل من فعالية المقلد الكامل.

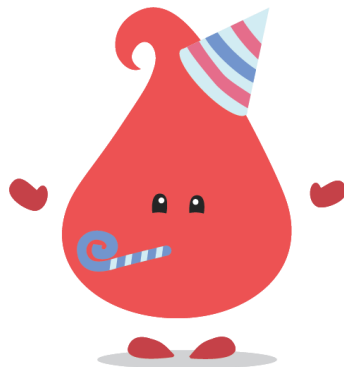
■ المقلد المعاكس: هو أي دواء يرتبط بالمستقبل بطريقة مشابهة للمقلد ولكنه يقوم بإنتاج تأثيرات معاكسة لتأثير المقلد الحقيقي.

✓ **المعاكسات:** هي أدوية تنقص أو تعاكس تأثيرات دواء آخر أو لجين داخلي المنشأ دون أن تنتج فعالية بحد ذاتها.

✓ **علاقات الجرعة الاستجابة هي:** تأثير مقدار الجرعة على نسبة السكان التي تستجيب للجرعة.

✓ **المنسب العلاجي لدواء ما هو:** نسبة الجرعة التي تنتج السمية إلى الجرعة التي تنتج الاستجابة الفعالة المرغوبة سريرياً (العلاجية) في مجموعة من الأفراد.

✓ **يرجى مراجعة المخططات في الصفحات:** 6 + 11 + 21.



انتهت المحاضرة *_
لاتنسونا من صالح دعائكم....



RBCs



السلام عليكم..

بعد أن خضنا في ميادين الحرائك والتأثيرات الدوائية، وتعرّفنا على العديد من مفاهيم وأساسيات مادة الأدوية، سنبحر الآن لنغوص في أجهزة الجسم *-، ونستكشف جُل ما صنعه الخالق وبَّه في أجسادنا. لنبتدئ رحلتنا ونفتح باب الجهاز العصبي *-----* وندخل في تفاصيل الجهاز العصبي الذاتي، باسمه تعالى نبدأ..

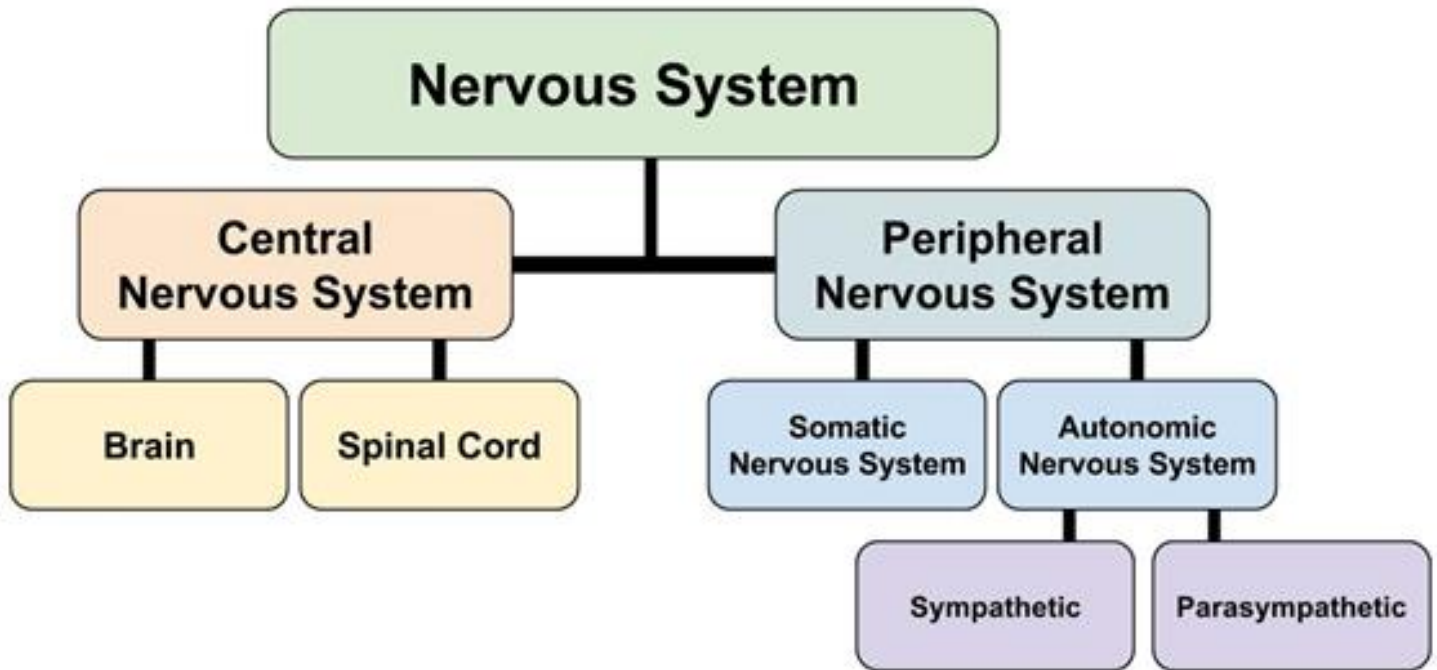
الفهرس

الصفحة	العنوان
2	تذكرة
3	الجملة العصبية الذاتية
6	النقل العصبي والنواقل العصبية
7	الأسيتيل كولين
11	مستقبلات الأسيتيل كولين "المسكارينية"
14	المستقبلات النيكوتينية
16	التأثيرات الفارماكولوجية للأسيتيل كولين
22	أوفر فيو

مقدمة

في دراستنا لهذا البحث (الجهاز العصبي الذاتي): سندرس بدايةً فزيولوجية الجهاز ثم الأدوية المؤثرة عليه، في هذه المحاضرة ندرس فزيولوجية الجهاز نظير الودي ثم في المحاضرات التالية ندرس الأدوية المتعلقة به، وكذلك بالنسبة للجهاز الودي.

قبل أن ندخل في مضمار الجهاز العصبي الذاتي إليكم هذه المراجعة البسيطة للجهاز العصبي بشكله العام..



يتألف الجهاز العصبي بشكله العام من جهازين:

👉 الجهاز العصبي المركزي (CNS): الذي يتألف من الدماغ والنخاع الشوكي.

👉 الجهاز العصبي المحيطي (PNS).

يشمل الجهاز العصبي المحيطي جميع الأعصاب والعصبونات المتواجدة خارج نطاق الجهاز العصبي المركزي.

👉 يمكن تقسيم الـ PNS إلى جهازين:

👉 الجهاز العصبي الجسدي Somatic Nervous System: المسؤول عن توجيه أوامر

الجهاز العصبي للجسم، بالإضافة لاستقبال المنبهات الخارجية.

👉 الجهاز العصبي الذاتي Autonomic Nervous System: هو جزء مستقل يعمل على تنظيم

الوظائف الداخلية للجسم. (والذي سيكون موضوع محاضرتنا *-*)، ويُقسَم الجهاز العصبي

الذاتي بدوره لجهازين: الودي (Fight or Flight) ونظير الودي (Rest or Digest).

الجملة العصبية الذاتية Autonomic Nervous System

تشكل الجملة العصبية الذاتية ANS جزءاً من الجملة العصبية المحيطية PNS، وتشكل الأخيرة (أي الـ PNS) إلى جانب الجملة العصبية المركزية CNS ما يُعرف **بالجملة العصبية**.
تقسم الجملة العصبية الذاتية ANS إلى جهازين متميزين تشريحياً وفيزيولوجياً وفارماكولوجياً:

✓ الجهاز الودي (الأدرنجي) Sympathetic, Adrenergic

✓ الجهاز نظير الودي (الكولنجي) Parasympathetic, cholinergic

يؤدي تنبيه **الجهاز الودي SNS** إلى **استهلاك** الطاقة (↑ سرعة القلب HR، ↑ ضغط الدم BP، ↑ التنفس RR، ↑ جريان الدم Blood flow إلى العضلات الهيكلية، توسع الحذقة ..)
يؤدي تنبيه **الجهاز نظير الودي PNS** إلى **إدخال** الطاقة (↓ سرعة القلب، ↓ ضغط الدم، ↓ التنفس، ↑ المفرزات، تقبض الحذقة ..)

يشارك هذان الجهازان ببعض الصفات المشتركة ويعملان معاً للحفاظ على الاستتباب عبر الوظائف المنظمة للجسم.

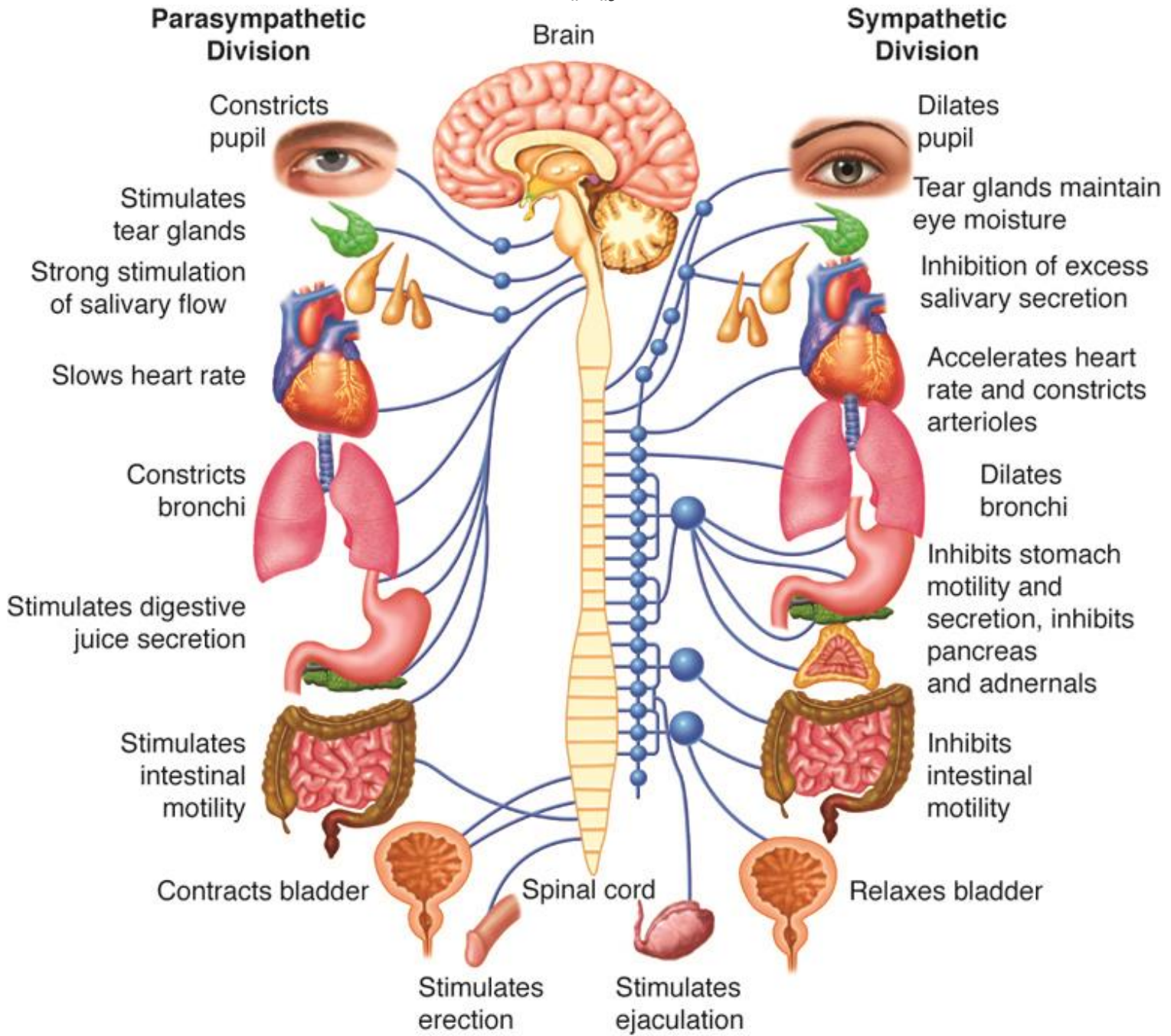
تخضع المراكز الودية ونظيرة الودية لمراقبة وفعالية الغدد الصم ومراكز الوطاء، كما ترتبط بالحالة النفسية للفرد.

تضبط الجملة العصبية الذاتية الوظائف التلقائية (التنفس، سرعة القلب، ...) فتعصب القلب والأوعية الدموية والغدد وجميع الأعضاء الحاوية على **عضلات ملساء**، فهي تنظم وظائف هذه الأعضاء **لا إرادياً** (أي دون تحكم من الجملة العصبية المركزية)، ومن هنا جاءت تسميتها بالجملة العصبية **لا إرادية أو المستقلة**.

لا تعصب الجملة العصبية الذاتية ألياف العضلات الهيكلية Skeletal.M التي تخضع للتحكم الإرادي من المراكز العليا، وتدعى الأعصاب المتحكممة بهذه العضلات **الأعصاب الجسدية Somatic.N**، وهي تختلف عن الأعصاب الذاتية تشريحياً وفيزيولوجياً.



إليك صورة توضح الوظائف المختلفة لكل من الجهازين الودي ونظير الودي بالإضافة
للمناشئ التشريحية المختلفة *-*



الجهاز العصبي الودي SNS

تنشأ أعصاب الجهاز الودي SNS من جميع القطع الظهرية والقطع الأولى القطنية (لاحظ الصورة السابقة)، وتكون الألياف العصبية الواردة (Afferent (preganglionic) إلى العقد الذاتية قصيرة، بينما الألياف العصبية الصادرة (Efferent (postganglionic) طويلة (بسبب وجود العقد الودية بعيداً عن الأعضاء الموصلة بها) وعددها يفوق عدد الألياف ما قبل العقد.

🧠 إنَّ الألياف ما قبل العقد هي مقوية لقدرة الكولين choline أي تعمل على إفراز الـ

Acetylcholine، بينما الألياف ما بعد العقد الودية تعمل على إفراز الـ **Noradrenalin**.

🧠 **يعد لب الكظر** جزءاً من الجهاز الودي حيث يقوم بإفراز الكاتيكولامينات كالأدرينالين (تشابه تشريحي وجنيني مع العقد الودية).

🧠 تقوم السيالة العصبية الذاتية التي تجتاز الألياف العصبية الذاتية بتأثيرات منبهة أو شالة، بحيث يتحقق التوازن بوجود التناقض بين الجهازين الودي ونظير الودي.

👉 الألياف ما قبل العقد تفرز الـ Acetylcholine في الجهازين الودي و نظير الودي، بينما الاختلاف يكون بالألياف ما بعد العقد.

👉 في العقد يوجد مستقبلات نيكوتينية في الجهازين الودي ونظير الودي.

الجهاز العصبي نظير الودي PNS

🧠 تنشأ أعصاب الجهاز نظير الودي PNS من نوى الأعصاب القحفية (III، VII، IX، X) في جذع الدماغ ومن القطعتين النخاعيتين العجزيتين الثانية والثالثة (لاحظ الصورة في الصفحة السابقة)، وتكون الألياف العصبية الواردة (ما قبل العقد) طويلة، والألياف العصبية الصادرة (ما بعد العقد) قصيرة.

🧠 إنَّ كلاً من الألياف قبل العقدية وبعد العقدية نظير الودية تعمل على إفراز الـ **Acetylcholine**.
🧠 تسير الألياف العصبية نظير الودية (محاطة بالنخاعين) لمسافة طويلة حتى تصل إلى العقد الذاتية التي توجد قريبة جداً من الأعضاء الموصلة بها، وفي العقد تحدث مشبكاً مقوياً للكولين choline.

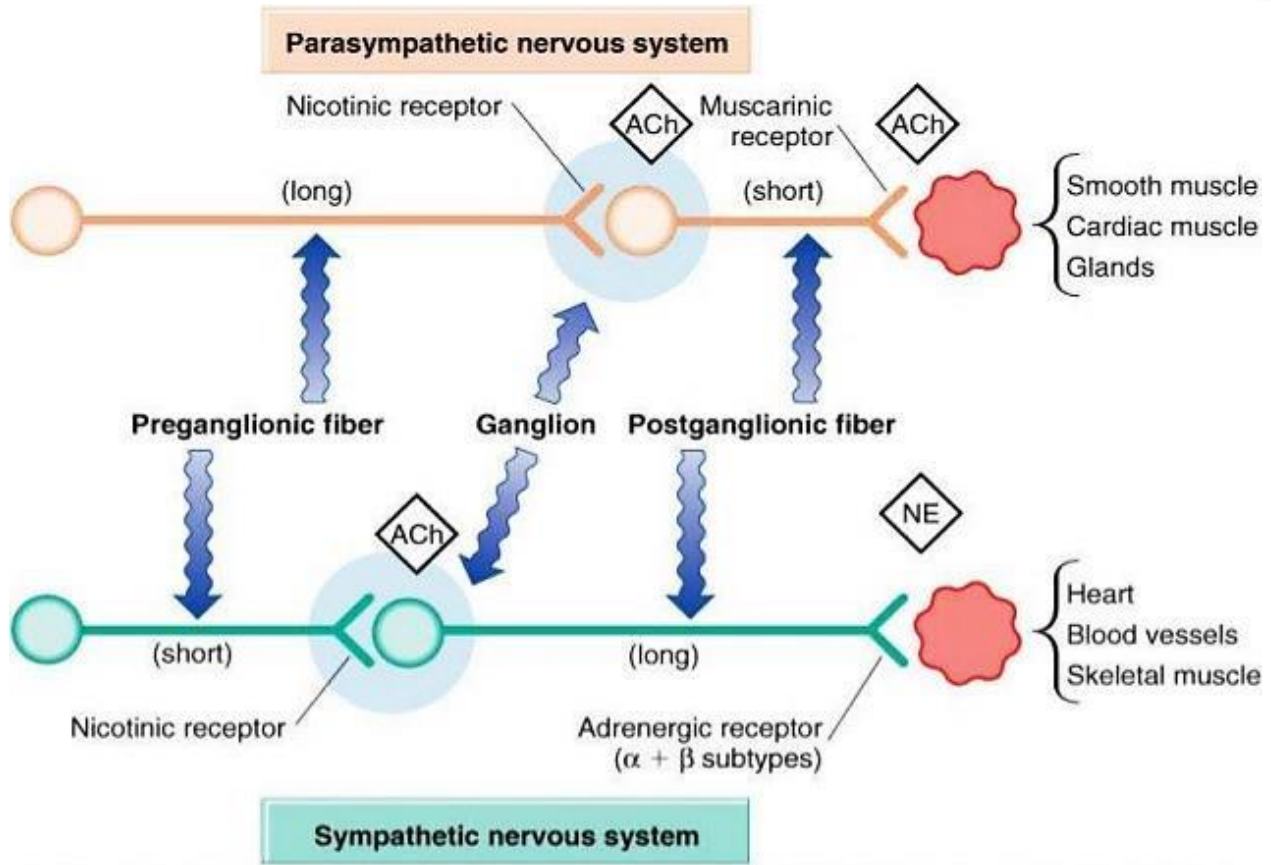


🧠 تمتاز الألياف ما بعد العقد نظير الودية بأنها:

- غير محاطة بالنخاعين.
- قصيرة.
- يتناسب عددها مع الألياف ما قبل العقد¹.

وهذا كَّله يجعل السيالة العصبية نظيرة الودية محدودة التأثير.

¹ بينما في الودي عدد الألياف ما بعد العقد أكبر من عدد الألياف ما قبل العقد وكأن هنالك تضخيم للإشارة، وذلك لأن الودي مسؤول عن التعب والانفعالات والمواجهات فهو بحاجة لزيادة فعالية وذلك من خلال هذا التضخيم.



صورة جميلة تلخّص الألياف ما قبل و ما بعد العقد و النواقل الخاصة لكل منها في الجهازين الودّي ونظير الودّي، بالإضافة للأعضاء المُعَصَّبَة من قبل كل منهما *-*

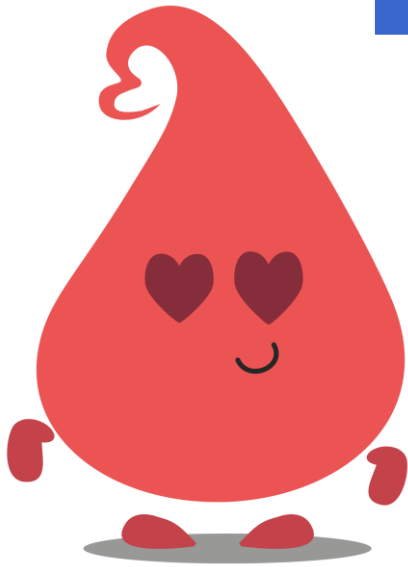
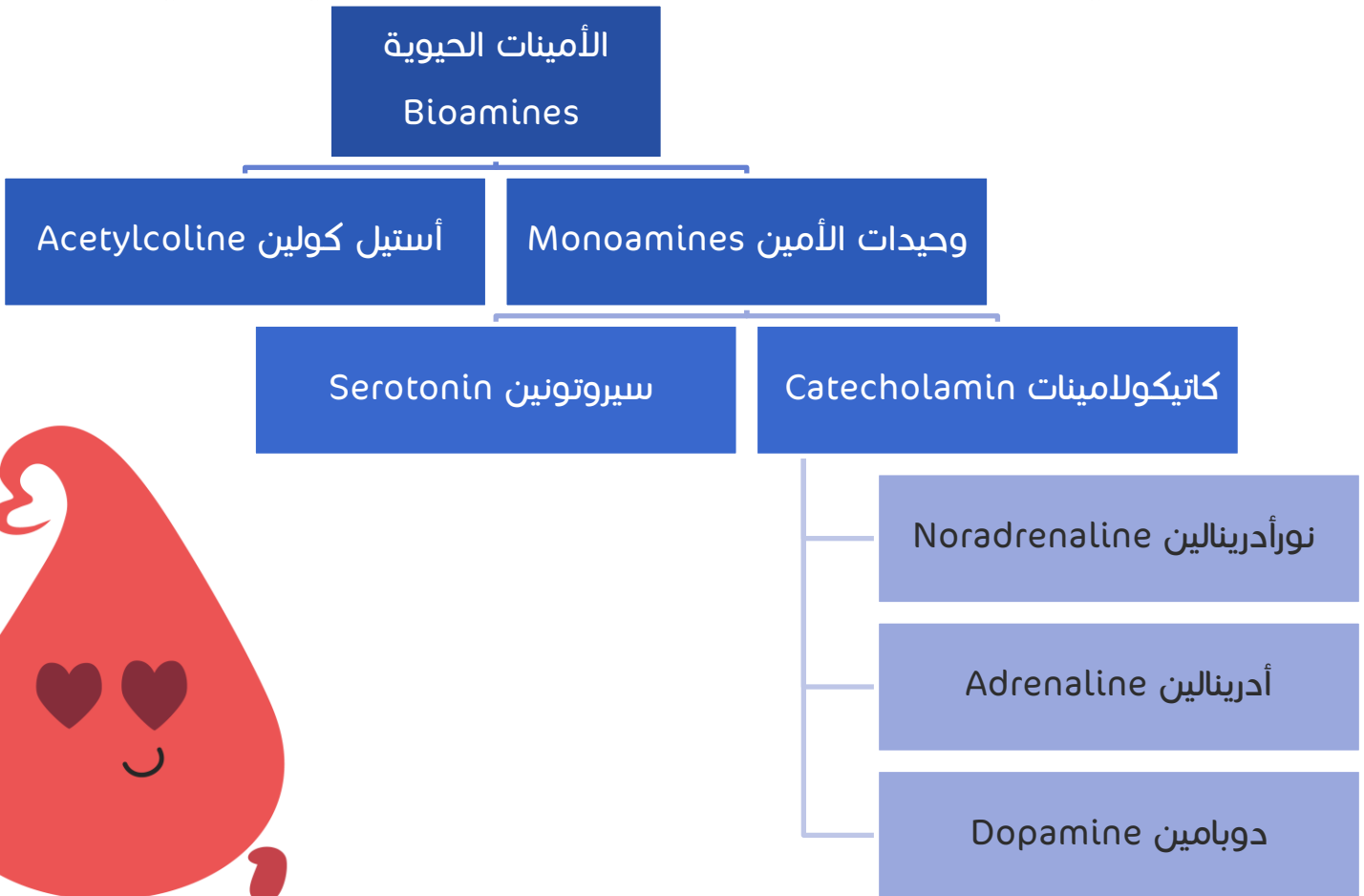
النقل العصبي والنواقل العصبية

Neurotransmission and Autonomic Neurotransmitters

- ♣ **النقل العصبي Neurotransmission:** هو عملية نقل المعلومات والتأثير في الجهاز العصبي.
- ♣ **النواقل العصبية Neurotransmitters:** هي عبارة عن مواد داخلية تُصنَّع في العضوية، تُخزَّن في حويصلات ثم تُطلق من النهايات العصبية وتعمل على مستقبلات Receptors موجودة على أغشية الخلايا ما بعد المشبك Postsynaptic cell membrane.
- ♣ تؤدي إزالة الاستقطاب Depolarization للنهاية العصبية قبل المشبكية presynaptic إلى إطلاق الناقل العصبي في المسافة المشبكية Synapse فينتشر ويؤثر في المستقبلات النوعية الموجودة على الأغشية بعد المشبك وقبل المشبك²، ثم يُستقلَّب بواسطة أنزيمات موجودة في المنطقة.

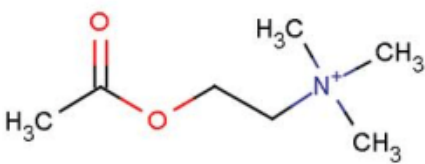
² التأثير قبل المشبكي يكون تثبيطي (تقليم راجع سلمي).

بشكل عام نسمي النواقل العصبية الأمينات الحيوية Bioamines والتي تقسم في مجموعتين:



سنحدث الآن عن الأستيل كولين بشيء من التفصيل..

الأستيل كولين Acetylcholine



❖ هو الناقل العصبي في النهايات نظيرة الودية والعقد الذاتية (الألياف قبل العقد)، والمشابك العصبية العضلية (اللوحه المحركة) وفي العديد من المشابك العصبية المركزية.

❖ يتألف الأستيل كولين كيميائياً من جزيئة مرنة قادرة أن تعتمد العديد من التغيرات وتنبه العديد من نماذج المستقبلات.

❖ يُصطنع الأستيل كولين في العضوية على مرحلتين متتاليتين:

1) تشكيل الأستيل كولين بتوسط أنزيمات الـ COA synthetizes:



(2) تشكيل الأسيتل كولين بدءاً من الكولين وبتوسط أنزيمات الـ choline acetyl transferases وبوجود الأوكسجين والصوديوم والغلوكوز:



❖ يكون منشأ الأسيتل كولين إما خارجي (غذاء)، أو داخلي حيث يتم اصطناعه اعتباراً من

الجليسين:

جليسين Glycine



سيرين Serine



إيثانول أمين Ethanolamine



فوسفاتيديل إيثانول أمين Phosphatidylethanolamine



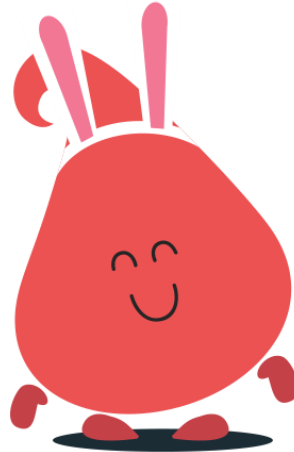
فوسفاتيديل كولين phosphatidylcholine



كولين Choline



أسيتل كولين



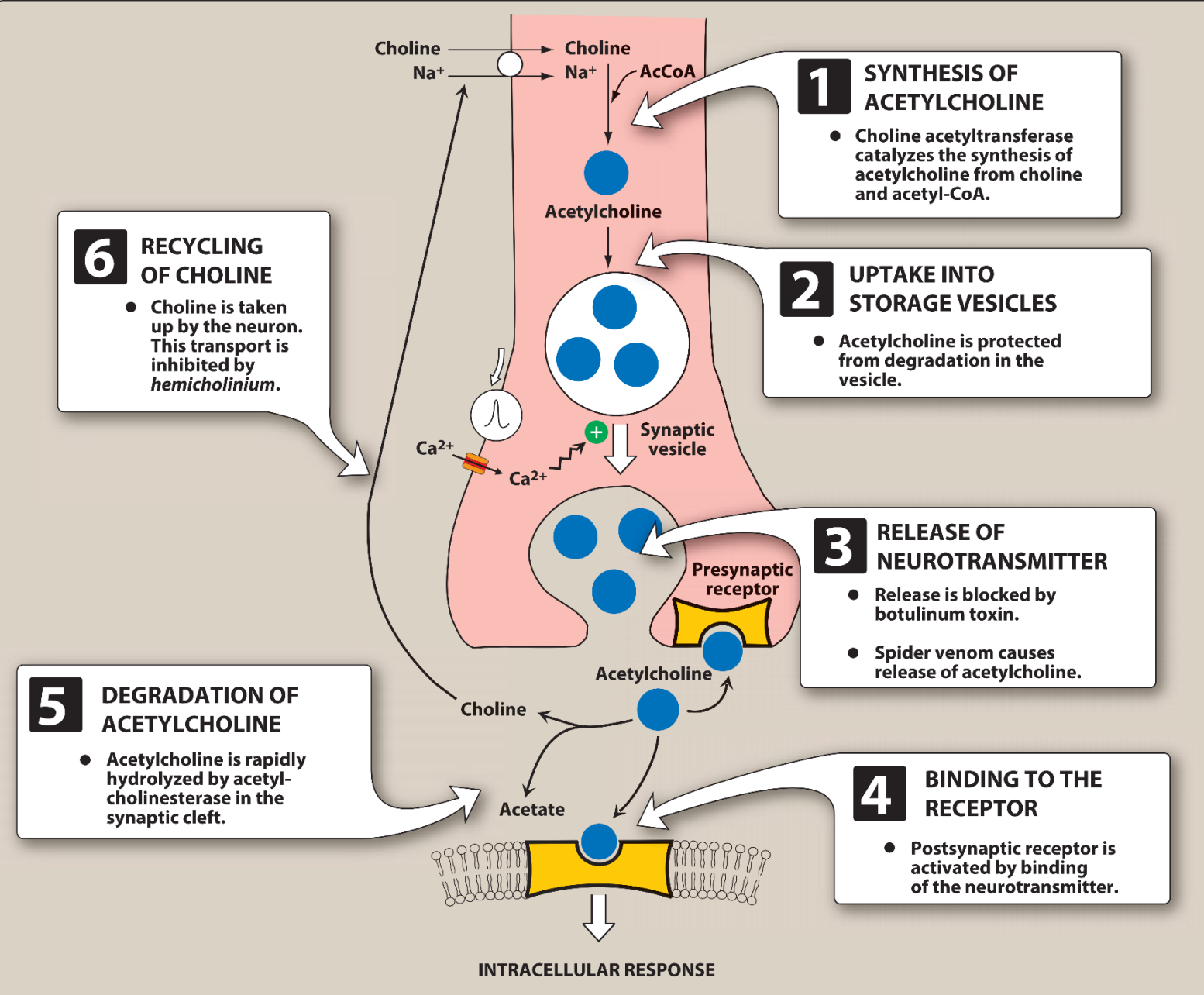
Methionine
Folic acid
Vit B12

بتواسط هذه
المركبات يتحول
الفوسفاتيديل
كولين إلى كولين.

توزع الأسيتل كولين

- ★ يتوزع الأسيتل كولين بشكل واسع في النسيج ويوجد في:
 - 👉 الجملة العصبية المركزية CNS (الدماغ، النخاع، الأعصاب).
 - 👉 الجملة العصبية الذاتية ANS (العقد الذاتية الودية Sympathetic ونظير الودية Parasympathetic، النهايات العصبية نظير الودية).
 - 👉 النهايات ما قبل المشبكية للملتقى العصبي العضلي (اللوحة المحركة).

★ يوجد الـ Acetylcholine في النهايات ما قبل المشبكية presynaptic ضمن حويصلات النهاية العصبية، وبمرور السيالة العصبية تهاجر هذه الحويصلات نحو الغشاء وتحرر الـ Acetylcholine في المسافات المشبكية العصبية (نتيجة زوال الاستقطاب Depolarization ودخول شوارد الكالسيوم إلى النهايات العصبية)، ثم يُماه بسرعة بعد ارتباطه بمستقبلاته النوعية بواسطة أنزيمات الـ cholinesterase، وهذا ما يفسر التأثير السريع والعابر للأستيل كولين.



صورة رائعة توضح تشكّل و تحرر الأستيل كولين ومصيره في العضوية: 1-تشكّله، 2-خزنه ضمن حويصلات، 3-تحرره، 4-ارتباطه مع مستقبلاته النوعية ما بعد المشبكية (موسكارينية أو نيكوتينية)، 5-استقلابه ضمن المسافة المشبكية ليعطي الكولين والـ Acetate، 6-إعادة قبط الـ choline.

قد يحدث أحياناً ارتباط الأستيل كولين مع مستقبلات ما قبل مشبكية ليقوم بتلقيح راجع سلبي، أي تنظيم ذاتي للفعالية نظير الودية (الكولينرجية).

أنزيمات الكولينستيراز Cholinesterase

★ هناك نوعان من أنزيمات الكولينستيراز في العضوية:

أنزيمات Butyrylcholinesterase

- توجد في نسيج مختلفة (القلب والبلازما).
- تميّه الأستيل كولين وال Benzoylcholine و Butyrylcholine.
- لا تقوى على إماهة ال Acetyl-methylcholine β .
- كانت تُدعى الكولينستيراز الكاذبة.
- لا تعمل ضمن المسافة المشبكية.

أنزيمات Acetylcholinesterase

- توجد في النسيج العصبية (في المسافة المشبكية) والكريات الحمر.
- تميّه الأستيل كولين و Acetyl-methylcholine β بسرعة فائقة.
- لا تقوى على إماهة إستيرات أخرى للكولين كال Butyrylcholine.
- كانت تُدعى الكولينستيراز الحقّة.

★ يعاد التقاط الكولين الناتج عن إماهة ال Acetylcholine من قبل النهايات الكولينرجية بآلية فاعلة تتعلق بشوارد **الصوديوم والكلور** ويتنبّط عود الالتقاط reuptake هذا بواسطة ال Hemicholinium³.

إذاً: أنزيمات Acetylcholinesterase هي الأنزيمات الأساسية المسؤولة عن استقلاب الأستيل كولين في المسافة المشبكية، بينما أنزيمات Butyrylcholinesterase تقوم باستقلاب الأستيل كولين عند وصوله للبلازما.



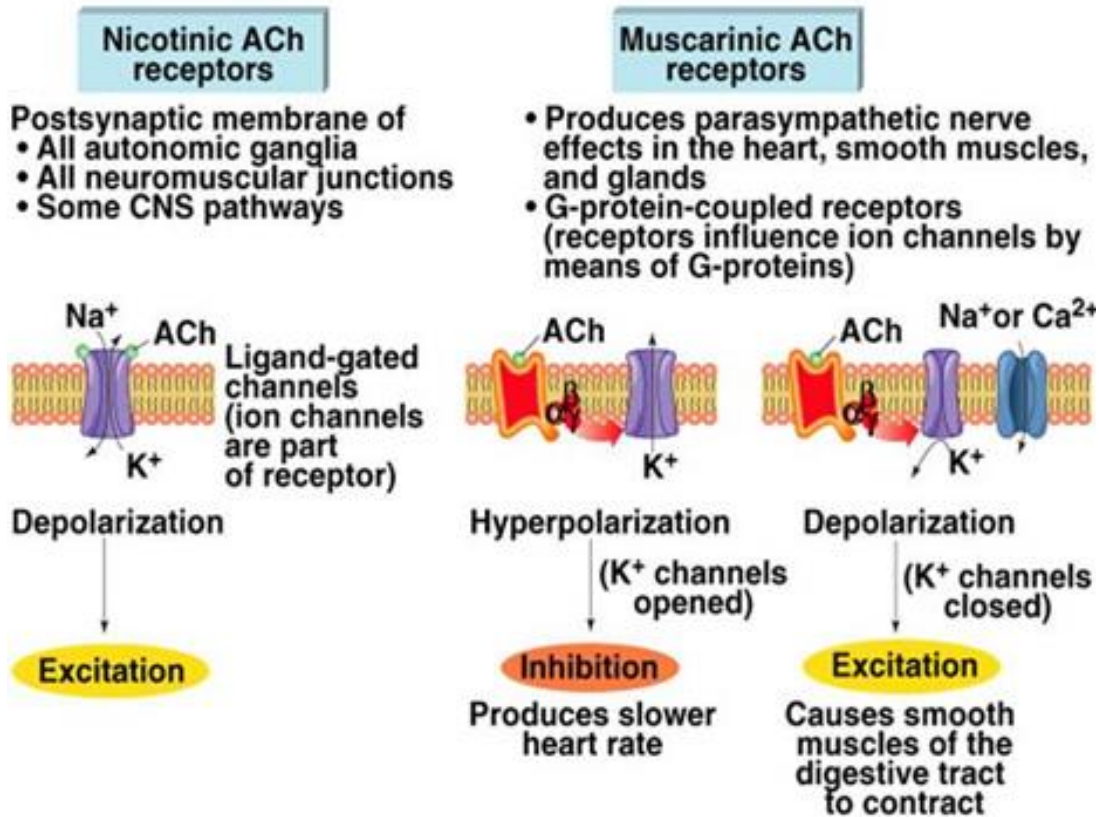
سننتقل الآن للحديث عن نوعي مستقبلات الأسيتيل كولين و تأثيره على كل منهما..

مستقبلات الأسيتيل كولين Acetylcholine Receptors

يملك الأسيتيل كولين في العضوية نوعين من المستقبلات:

- المستقبلات المسكارينية (M) Muscarinic receptors.
- المستقبلات النيكوتينية (N) Nicotinic receptors.

لاحظ هذه الصورة الجميلة قبل أن نخوض في تفاصيل كل منهما *-*



المستقبلات المسكارينية Muscarinic receptors

دعيت بالمسكارينية لأنّ تفعيلها يؤدي إلى تأثيرات في العضوية شبيهة بما يحدثه المسكارين

Muscarin (قلويد⁴ موجود في بعض الفطور السامة)، في حين أنها تبدي ألفة Affinity ضعيفة تجاه الـ Nicotine.

⁴ أي شبه قلوي.

ترتبط المستقبلات الموسكارينية Muscarinic.R بالبروتينات G حيث تُفعل الـ

phospholipase C أو تُثبِت الـ Adenylyl cyclase.

يؤدي تنبيه المستقبلات الموسكارينية Muscarinic.R ما قبل المشابك إلى تثبيط تحرر الـ

Acetylcholine، بينما تثبيطها يؤدي إلى زيادة تحرره.

هناك مستقبلات لـ Acetylcholine (كولينرجية) موجودة في نسيج غير معصبة بالأعصاب

نظير الودية (لاتتلقى سيالة عصبية)، توجد في الاندوتيليوم الوعائي حيث أن تنبيهها بمادة

شبيهة بالـ Acetylcholine يؤدي إلى تحرر عامل اندوتيلي (NO⁵) يُحدث ارتخاء بالليف

العضلي الأملس الوعائي.

تتوضع المستقبلات الموسكارينية Muscarinic.R في العقد الذاتية وفي الأعضاء المعصبة

بالجهاز العصبي الذاتي (القلب، العضلات الملساء Smooth.M، الدماغ، العقد خارجية الإفراز

(Exocrine glands).

تم تمييز 5 أنواع من المستقبلات الموسكارينية (M1, M2, M3, M4, M5) وهي موجودة

جميعها في العصبونات:

M1

- توجد أيضاً في الخلايا الجدارية المعدية. parietal cells

M2

- توجد أيضاً في الخلايا القلبية والعضلات الملساء.

M3

- توجد أيضاً في المثانة والغدد خارجية الإفراز والعضلات الملساء.



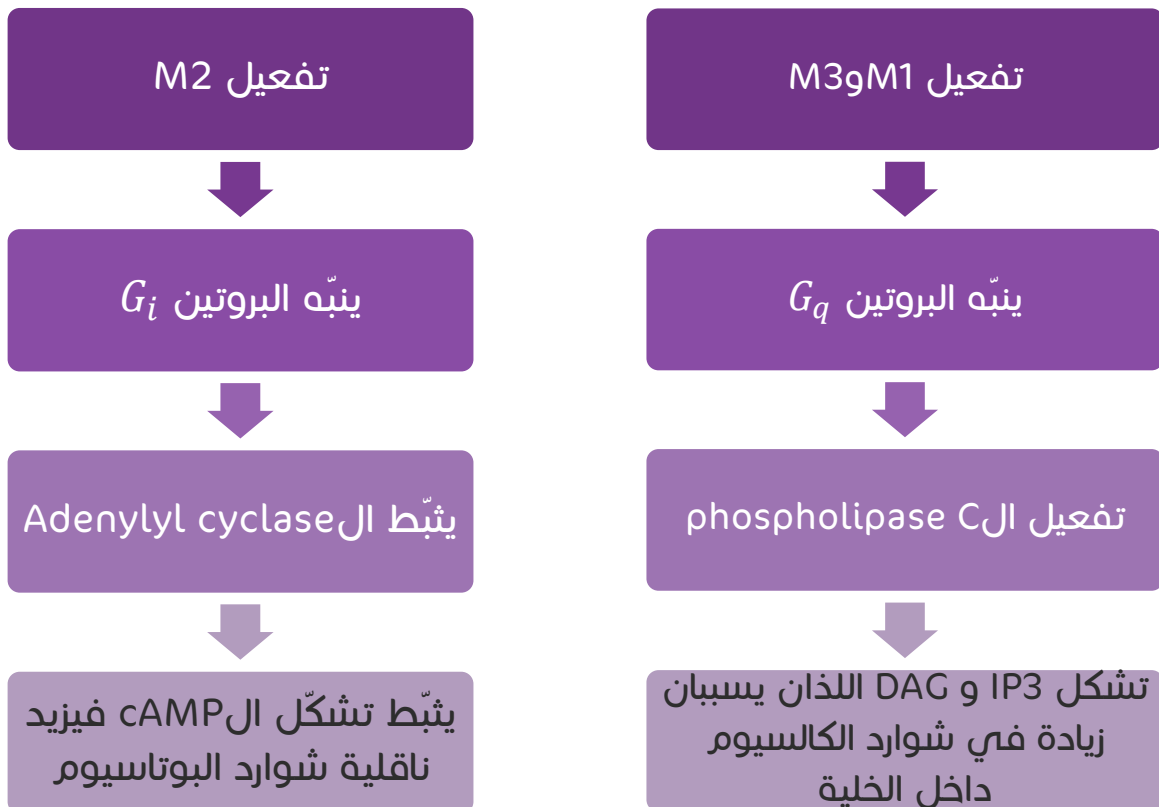
- حالياً لا توجد أدوية تمتلك تأثيرات نوعية على المستقبلات M4 و M5، حيث أن أغلب الأدوية تمارس تأثيراتها على M1 و M3.
- الأدوية ذات التأثيرات المسكارينية تنبّه بشكل مفضل المستقبلات المسكارينية، لكن بتركيزات عالية قد تبدي بعض التأثيرات على المستقبلات النيكوتينية Nicotinic R.

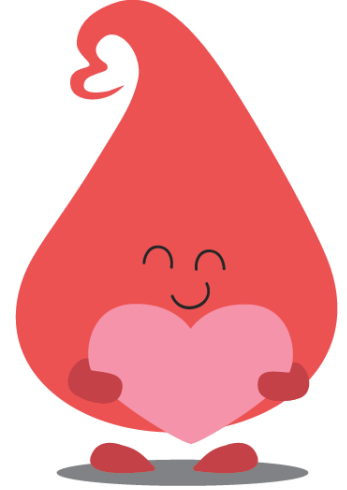
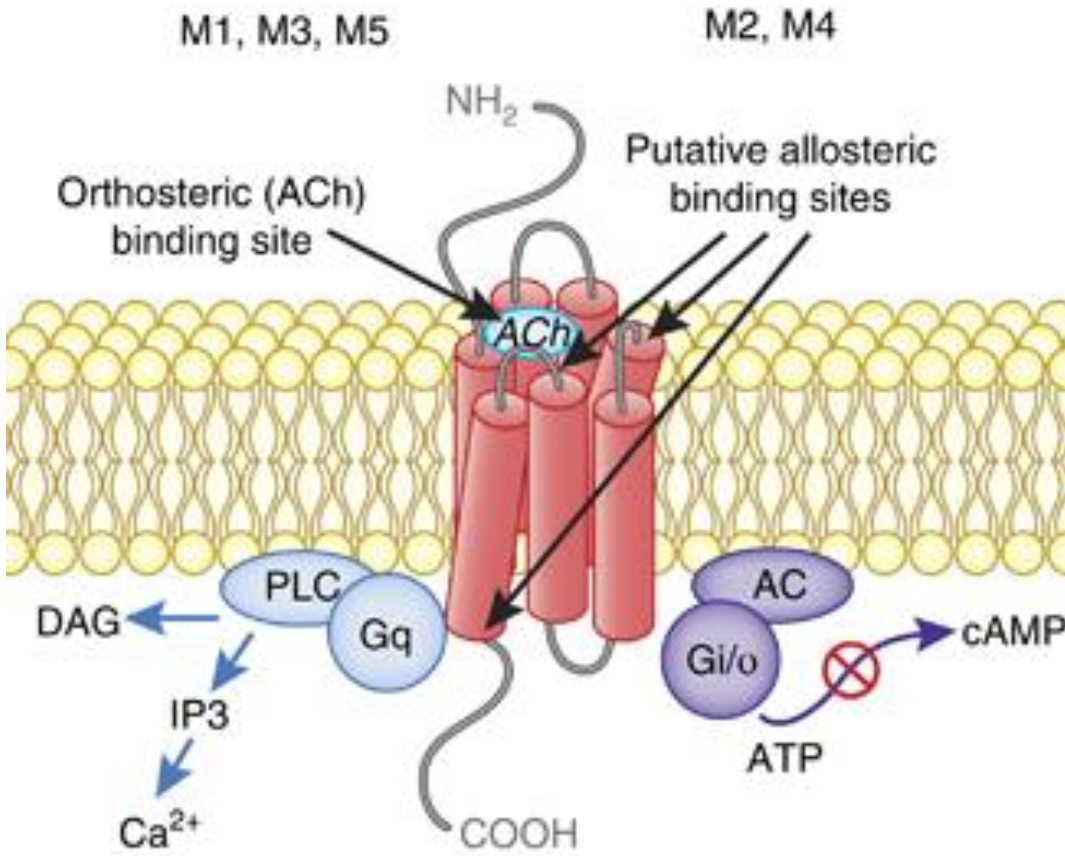
آلية تأثير الأستيل كولين في المستقبلات المسكارينية

يمكن للعديد من الآليات الجزيئية المختلفة أن تنقل الإشارة الناجمة عن ارتباط الـ Acetylcholine بمستقبلاته المسكارينية:

♣ مثلاً عند تفعيل المستقبلات **M1 أو M3** يخضع المستقبل لتبدلات شكلية ويتداخل مع البروتين **Gq** الذي يفعل بدوره الـ phospholipase C الأمر الذي يؤدي إلى تشكل IP3 و DAG اللذين يسببان زيادة في شوارد الكالسيوم داخل الخلية، فتتداخل شوارد الكالسيوم لتفعيل أو تثبيط الأنزيمات، أو تسبب فرط استقطاب hyperpolarization أو إفراز secretion أو تقلص contraction.

♣ بشكل معاكس: عند تفعيل **M2** في العضلة القلبية ينبه البروتين **Gi** الذي يثبط الـ Adenylyl cyclase ويزيد ناقلية البوتاسيوم والتي يستجيب لها القلب بنقص في عدد ضربات القلب وقوة التقلص.





صورة تلخص أنواع المستقبلات الموسكارينية وآلية عمل كل منها و نوع البروتين G التي تقوم بتنبيهه ونلاحظ مايلي:

👉 **المستقبل M2:** يؤدي لتنبيه البروتين G_i الذي يثبط Adenylyl cyclase فيمنع تحول ATP إلى cAMP، وبالتالي تعطيل Protein Kinase A فتقل شوارد الكالسيوم وتزداد ناقلية شوارد البوتاسيوم مما يؤدي لحدوث فرط استقطاب (وهذا ما يحدث في القلب مما يؤدي لتباطؤه ونق في نتاجه).

👉 **المستقبل M1 و M3:** يؤدي لتنبيه البروتين G_q الذي يقوم بتفعيل phospholipase C الأمر الذي يؤدي إلى تشكل IP3 و DAG اللذين يسببان زيادة في شوارد الكالسيوم داخل الخلية.

المستقبلات النيكوتينية Nicotine Receptors

🧪 يؤدي تفعيل هذه المستقبلات إلى أفعال تشابه ما يحدثه الـ nicotine في العضوية، لذلك دعيت بالنيكوتينية.

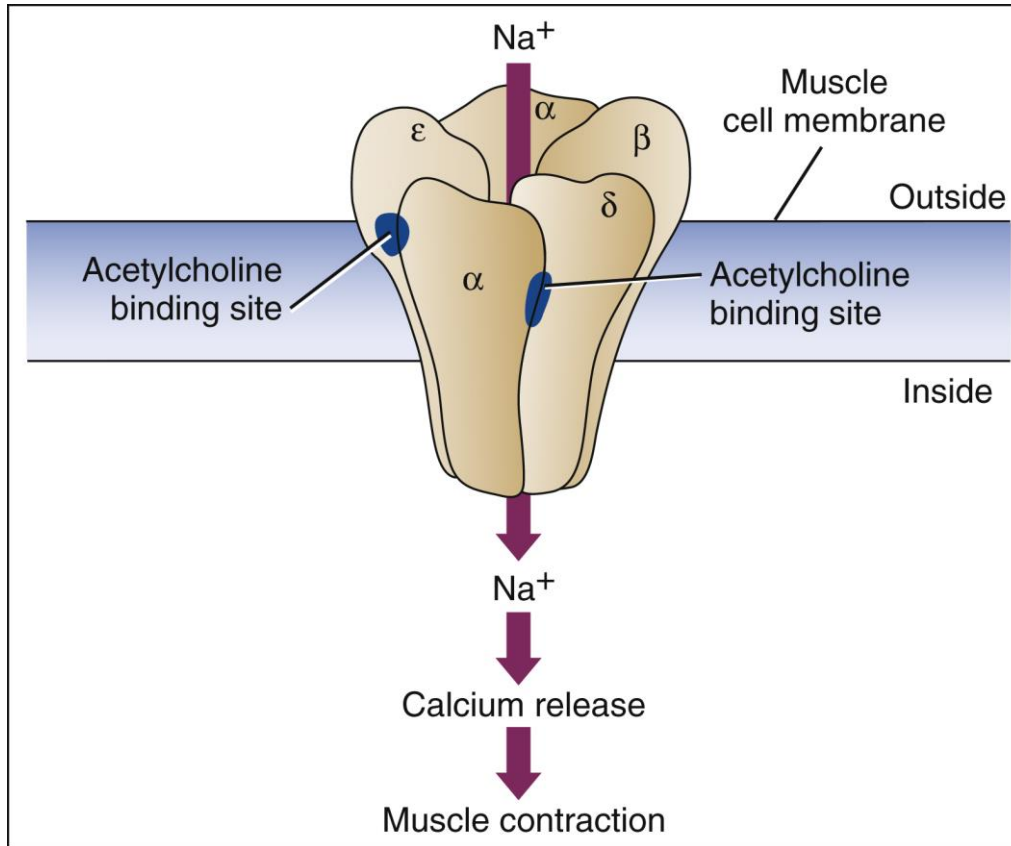
🧪 تعمل هذه المستقبلات كقنوات شاردية ion channels تفتح بالليجائن ligands.

نميز نوعين من هذه المستقبلات:**المستقبلات النيكوتينية العضلية Nm:**

تتوضع في **اللوحة المحركة** في منطقة المشابك العصبية العضلية.
 يؤدي تنبيهها إلى فتح قناة شاردية ion channel مؤدية إلى دخول الصوديوم والكالسيوم إلى الخلية، محدثةً زوال استقطاب depolarization وبالتالي تقلص العضلة muscle contraction.

المستقبلات النيكوتينية العقدية Nn:

تتوضع في العقد الذاتية وفي لب الكظر والجملة العصبية المركزية CNS وفي النهايات العصبية الحسية.
 يؤدي تنبيه هذه المستقبلات إلى فتح قناة شاردية وزوال استقطاب يكون **منشأً لسيالة عصبية** في الألياف ما بعد العقد.



المستقبل النيكوتيني في مستوى الوصل العصبي العضلي، حيث نلاحظ ارتباط جزيئين من الأسيتيل كولين بالمستقبل لتفعيله.

التأثيرات الفارماكولوجية للأستيل كولين

- تختلف تأثيرات الأستيل كولين وفقاً لنوع المستقبل:
 ↳ تأثيرات موسكارينية: محيطية ومركزية
 ↳ تأثيرات نيكوتينية.
- على الرغم من أن الأستيل كولين هو الناقل العصبي في الأعصاب نظيرة الودية
 parasympathetic nerves والأعصاب الجسمية somatic nerves بالإضافة إلى العقد
 الذاتية ganglion فإن ليس له أهمية من الناحية العلاجية بسبب **تعدد تأثيراته** (غير
 نوعي) **وتثبيطه السريع** بالـ cholinesterase.

يُستخدم الأستيل كولين في الدراسات التجريبية على العكس من الأدرينالين والنورأدرينالين اللذان لهما استعمالات سريرية عديدة.

التأثيرات المسكارينية للأستيل كولين

التأثيرات المسكارينية المحيطية للأستيل كولين:

يُحدث الأستيل كولين تأثيرات موسكارينية نتيجة تنبيهه المستقبلات المسكارينية وتلغى هذه التأثيرات بالـ atropine، تطال هذه التأثيرات العديد من الأجهزة والأعضاء:
التأثيرات القلبية M2: يتوزع التعصيب الكولينرجي للقلب في مستوى الأذينات فيحدث الأستيل كولين الآتي:

- ببطء قلب bradycardia يمكن أن يصل حتى الوقف العابر لضربات القلب.
- تناقص في النقل الأذيني البطيني auricoventricular conduction.
- تناقص في القدرة التقلصية/الانقباضية للأذينة atrium contractility (يسبب انخفاضاً في الضغط الشرياني).

تأثيرات وعائية M3: توجد في الأوعية مستقبلات مسكارينية لكنها لا تتلقى سيالة كولينرجية (غياب التعصيب نظير الودي للأوعية).
 ○ يؤدي حقن الأستيل كولين إلى توسع وعائي شرياني ناجم عن تحرر مادة موسعة للأوعية NO من قبل الأندوتيليوم الوعائي.

- في الأوعية الإكليلية المصابة بآفات عصيدية يحدث **تقبض وعائي** نتيجة تأثير الأستيل كولين، يُفسّر هذا بالتنبيه المباشر **للفوسفوليبيز A2** (PLA2) في الليف الأملس وهو المسؤول عن تحرر حمض الأراشيدونيك (أساس لاصطناع البروستاغلاندينات)، وغياب الـ NO من الأندوتيليوم المصاب أو غياب الخلايا الأندوتيلية.
- يؤدي حقن مقادير قليلة جداً من الأستيل كولين في الوريد⁶ (عند الحيوان والإنسان) إلى:
 - ⇨ في البداية: إلى هبوط آني وعابر للضغط الشرياني (ناتج عن بطء القلب والتوسع الوعائي).
 - ⇨ ولاحقاً: ارتفاع بالضغط الشرياني نتيجة تحرر النوأدرينالين (ومفعوله أطول).

أوعية + أستيل كولين = توسع.

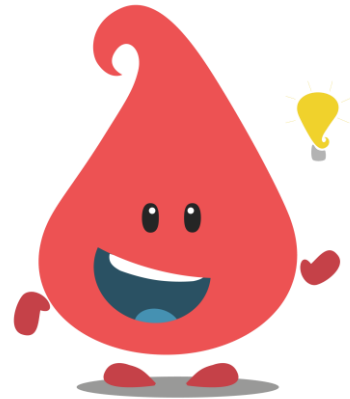
أوعية إكليلية مصابة بالتصلب العصيدى + أستيل كولين = تقبّض.

حقن الأستيل كولين في الوريد: في البداية هبوط ضغط، يليها ارتفاع في الضغط.

التأثيرات على الألياف العضلية الملساء غير الوعائية⁷ M3: يقوم الأستيل كولين بتفعيل

الفوسفوليبيز C في الخلايا العضلية الملساء محدثاً:

- زيادة في المقوية المعدية، زيادة في الحركات الحوية وحدوث غثيانات وإقياءات.
- زيادة في المقوية الحالبية.
- تقبض قسبي (يمكن أن يحدث إرذاذ الأستيل كولين نوبة ربو).



التأثيرات على المفرزات M3: يزيد الأستيل كولين من المفرزات

الهضمية (لعب غزير) والقصبية (طوفان قسبي) والجلدية (تعرق) والدمعية نتيجة تنبيه الفوسفوليبيز C في خلايا الغدد خارجية الإفراز.

التأثير على العين M3: يحدث تقبّضاً في الحدقة مترافقاً بتناقص قطر القرنية، مما يسهل جريان الخلط المائي وهبوط ضغط باطن العين لذلك مقلدات الأستيل كولين تستخدم لمعالجة الزرق.

⁶ عند حقن الأستيل كولين فإنه يؤثر في العقد الذاتية الودية و نظيرة الودية فينتج عنه إفراز الأستيل كولين و النوأدرينالين من الألياف بعد المشبكية، الأستيل كولين تأثيره سريع لذلك يحدث أولاً هبوط بالضغط، ليظهر بعدها تأثير النوأدرينالين مما يؤدي لارتفاعه.

⁷ في الأنبوب الهضمي، الجهاز البولي، القصبات ..

التأثيرات المركزية للأستيل كولين:

⚠ إن تأثيرات الأستيل كولين المسكارينية في مستوى الجملة العصبية المركزية معقدة وغير محددة بوضوح.

⚠ يحدث تنبيه المستقبلات المسكارينية ما بعد المشبك زوالاً للاستقطاب depolarization أو فرط استقطاب hyperpolarization تبعاً لشروط، أي أنه يُحدث تنبيهاً أو تثبيطاً للنيورونات المركزية.

⚠ يؤدي تنبيه المستقبلات المسكارينية المركزية ما بعد المشبك عند الحيوان إلى سهولة التعلم وهبوط في درجة الحرارة ورجفانات واختلاجات⁸.

التأثيرات النيكوتينية للأستيل كولين

✗ تتصف المستقبلات النيكوتينية ببنية خماسية الشكل متشابهة وظيفياً.

✗ إن ارتباط الأستيل كولين بالمستقبلات النيكوتينية يؤدي إلى ظهور **تأثيرات مشابهة لتأثيرات النيكوتين**، ومن هنا جاءت تسمية هذه المستقبلات.

✗ المستقبلات النيكوتينية تعمل **كقنوات شاردية تفتح باللاجئين**، أي يؤدي تفعيلها إلى فتح قناة شاردية ودخول الصوديوم والكالسيوم إلى الخلية محدثاً زوالاً في الاستقطاب.

✗ يحتاج فتح القناة الشاردية إلى **جزيئين من الأستيل كولين**.

✗ يتداخل بتأثيراته النيكوتينية في المستويات الآتية:

- الجملة العصبية الذاتية ANS.
- النقل العصبي العضلي
- الجملة العصبية المركزية CNS.

1. في الجملة العصبية الذاتية:

✚ يحقق الأستيل كولين **النقل النوروني**.

✚ حيث يتحرر الأستيل كولين من الليف ما قبل المشبك مفعلاً المستقبلات النيكوتينية، فتفتح أقمية الصوديوم محدثةً **زوالاً في الاستقطاب**، فيكون هذا الزوال في الاستقطاب **منشأً لسيالة عصبية جديدة** في الليف ما بعد المشبك، ومن ثم تظهر **تأثيرات ودية و نظيرة ودية معاً**، وذلك تبعاً لنوع الليف ما بعد المشبك.

2. في اللوحة المحركة⁹:

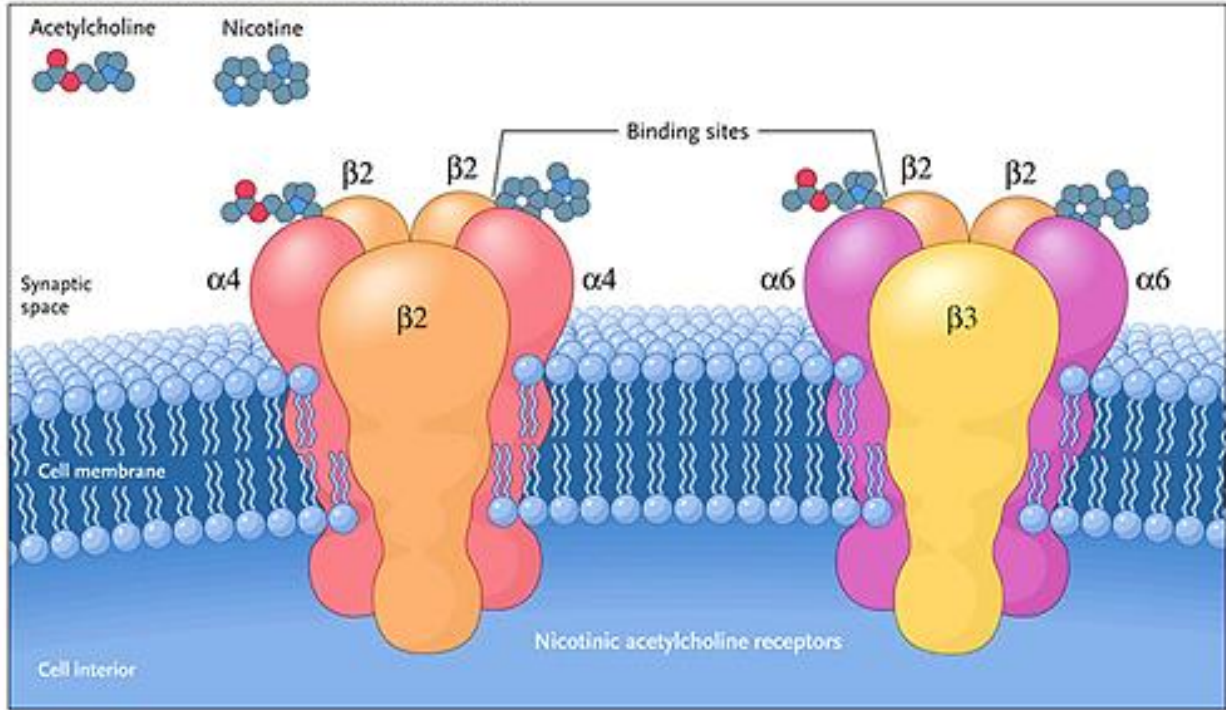
- يؤدي تنبيه المستقبلات النيكوتينية إلى حدوث النقل العصبي العضلي¹⁰، حيث يؤدي تنبيه العصب المحرك Motor neuron إلى تحرر الأسيتيل كولين في المسافة المشبكية للوصل العصبي العضلي ومن ثم ارتباطه بالمستقبلات النيكوتينية () مؤدياً إلى تنبيهها.
- بينما التنبيه المباشر¹¹ للعضلة لا يؤدي إلى تحرر الأسيتيل كولين "حتى لو أدّى التنبيه إلى تقلصات عضلية، لأنه لا يوجد مستقبلات للارتباط بعد اللوحة المحركة".
- تحدث المقادير القليلة من الأسيتيل كولين "والمطبقة في مستوى اللوحة المحركة" تقلصاً عضلياً، بينما لا يؤدي تطبيق الأسيتيل كولين المباشر على العصب أو على العضلة (أي خارج اللوحة المحركة) إلى أي تأثير.
- أما المقادير الكبيرة من الأسيتيل كولين في مستوى اللوحة المحركة فتشبط التقلصات العضلية التالية للتنبيه.
- تتداخل شوارد الكالسيوم والمغنسيوم في عملية النقل العصبي العضلي بشكل متعاكس، فالكالسيوم يسهل النقل العصبي العضلي بينما المغنسيوم يعاكسه.

3. في الجملة العصبية المركزية:

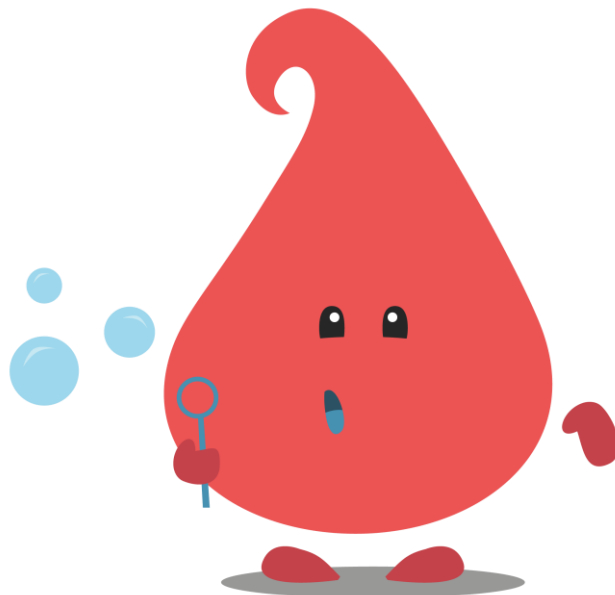
- يؤدي تنبيه المستقبلات النيكوتينية إلى فتح الأقنية الشاردية وزوال الاستقطاب، وتكون نتائجه غير واضحة.
- لا يزال دور الأسيتيل كولين في تفعيل المستقبلات المسكارينية والنيكوتينية المركزية غامضاً.
- في داء الزهايمر تستعمل أدوية مختلفة (مشابهات مباشرة ومشابهات غير مباشرة لأسيتيل كولين) في علاجه أو التخفيف من أعراضه.
- يتصف داء الزهايمر بعته وخرف واضطراب في الذاكرة بسبب عوز كولينرجي (عوز الأسيتيل كولين).

⁹ مَيَز بين فكرة تحرر الأسيتيل كولين وفكرة حدوث التقلص العضلي.¹⁰ الذي يليه حدوث التقلص العضلي وذلك عندما تكون كميات الأسيتيل كولين قليلة..¹¹ كتنبيهها كهربائياً.

Nicotinic Acetylcholine Receptor (NIH NIDA)



توضح الصورة في الأعلى، المستقبلات النيكوتينية ذات البنية خماسية الشكل المتشابهة وظيفياً، كما نلاحظ أن المستقبل يملك موقعين فعالين، لابد من ارتباط جزيئة أستيل كولين بكل موقع من هذين الموقعين حتى يحدث تفعيل للمستقبل (يمكن ارتباط النيكوتين محل الأستيل كولين).



جدول عرضه الدكتور عن تأثيرات الأستيل كولين على المستقبلات الموسكارينية والنيكوتينية في مواقع متعددة في الجسم (الخواشي مهمة في هذا الجدول):

الموقع	تأثير المستقبلات المسكارينية	تأثيرات المستقبلات النيكوتينية
الجهاز القلبي الوعائي ¹²	الأوعية الدموية	توسع
	ضربات القلب	تباطؤ
	ضغط الدم	انخفاض
الجهاز الهضمي	المقوية	ارتفاع
	الحركية	زيادة
	المصبرات	ارتخاء
المفرزات غدية	زيادة اللعاب، الدمع، العرق	زيادة افرازات قصية ولعابية بعد التنبيه البدئي
العضلات الهيكلية	-	تتنبه
العقد الذاتية	-	تتنبه
العين (الحدقة والمطابقة)	تقبض الحدقة، نقص المطابقة	-
العامل المثبط Blocking agent	الأترابين ¹⁴	Tubocurarine ¹⁵
ملاحظات	تزداد التأثيرات أعلاه بزيادة الجرعة	عند ازدياد الجرعة تثبط التأثيرات أعلاه حيث يحصل حصر للمستقبلات

¹² لدينا نوع من التوازن في تأثيرات الأستيل كولين على الجهاز القلبي الوعائي، فعندما نقول أنه يخفض الضغط الشرياني أو يبطئ ضربات القلب فإنه تخفيض أو تبطيئ خفيف الشدة.

¹³ لأن التأثيرات النيكوتينية تشمل كلاً من الجهازين الودي ونظير الودي، فالتأثير المسيطر في هذه الحالة هو التأثير الودي الذي يؤدي إلى تقلص وعائي.

¹⁴ الأترابين هو الدواء التقليدي، بالإضافة لمركبات أخرى.

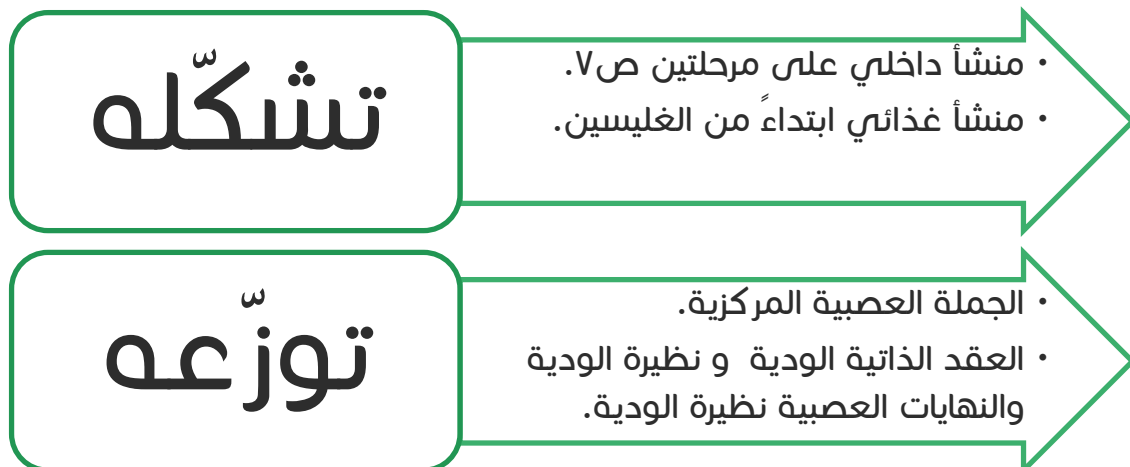
¹⁵ في مستوى الوصل العصبي العضلي، أما في مستوى العقد الذاتية فلدينا ما يُسمى بشالات العقد

أوفر فيو *-*



يُرجى العودة لمخططات الصفحتين 7 و 8

الأسيتيل كولين



إعادة قراءة مخطط صفحة 8.



مهم: قراءة مخططات صفحة 12 و13

التأثيرات المسكارينية للأستيل كولين

العين M3	ألياف عضلية ملساء غير وعائية M3	مفرزات M3	وعائية M3	قلبية M2
• تقبض الحدقة	• تفعيل الفوسفوليپاز C وبالتالي زيادة المقوية والحركات التقلصية.	• زيادة في المفرزات	• توسع الأوعية ناتج عن تحرر الـ NO.	• بطء قلب • تناقص في النقل الأذيني البطيني.

تذكر:

- في الأوعية الإكليلية المصابة بآفات عصيدية يحدث تقبض وعائي نتيجة تأثير الأستيل كولين.
- يؤدي حقن مقادير قليلة جداً من الأستيل كولين في الوريد (عند الحيوان والإنسان) إلى:
 - ⇐ في البداية هبوط ضغط آني يليه ارتفاع بالضغط.

التأثيرات النيكوتينية للأستيل كولين

في الجملة العصبية المركزية

- ما تزال تأثيراته غامضة.

في اللوحة المحركة

- حدوث النقل العصبي العضلي و تنبيه العضلة.

في الجملة العصبية الذاتية

- يؤمن النقل النوروني.
- زوال الاستقطاب وإحداث التأثير الودي و نظير الودي.

ملاحظات:

➤ **التنبيه المباشر للعضلة** لا يؤدي إلى **تحرر الأستيل كولين** "حتى لو أدى التنبيه إلى تقلصات عضلية، لأنه لا يوجد مستقبلات للارتباط بعد اللوحة المحركة".

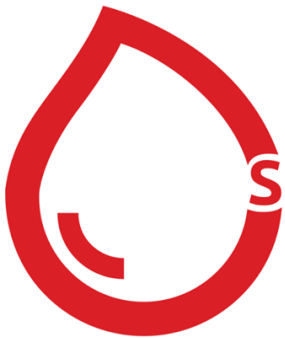
➤ تحدث **المقادير القليلة** من الأستيل كولين "والمطبقة في مستوى اللوحة المحركة" تقلصاً عضلياً، بينما لا يؤدي تطبيق الأستيل كولين المباشر على العصب أو على العضلة (أي خارج اللوحة المحركة) إلى أي تأثير.

➤ **المقادير الكبيرة** من الأستيل كولين في مستوى اللوحة المحركة تثبط التقلصات العضلية التالية للتنبيه.

➤ الكالسيوم يسهل النقل العصبي العضلي بينما المغنيزيوم يعاكسه.

إلى هنا تنتهي محاضرتنا..

نتمنى أن تكون قد حققت الفائدة المرجوة *-*



RBCs

الجهاز العصبي الذاتي (المقلدات الكولينرجية)



18/3/2018

د. سفير حبيب

07

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم * *

ننتقل اليوم إلى محاضرة جديدة من محاضرات الجهاز العصبي الذاتي، والتي نتحدث عن المقلدات الكولينرجية المباشرة وغير المباشرة، والتي سنتحدث عنها بالتفصيل،

فلنبداً * *

الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	مقدمة عن المشابهات والمعاكسات الكولينرجية
3	مقلدات الأسيتيل كولين
3	المقلدات المباشرة للأسيتيل كولين
5	الكارباكول
6	بيلوكاربين
7	بيتانيكول
7	نيكوتين
11	المشابهات غير المباشرة للأسيتيل كولين
12	آلية عمل مثبطات الكولين استيراز
13	المثبطات العكوسة للكولين استيراز
15	المثبطات الغير عكوسة للكولين استيراز
16	أعراض التسمم بلمبيدات الحشرية والتدبير العلاجي

بعد أن درسنا فيزيولوجية الجهاز العصبي الذاتي وتحدثنا بالتفصيل عن الأستيل كولين في المحاضرة السابقة، نبدأ بهذه المحاضرة بالحديث عن مشابهاة الأستيل كولين...

مقدمة عن المشابهاة (المقلدات) والمعاكسات الكولينية

Acetylcholine Agonists and Antagonists

- ✗ كما نعلم فالأستيل كولين "كناقل عصبي" **ليس له أي استعمالات سريرية**، نتيجةً لتأثيراته العامة (غير الانتقائية) وتخربه السريع جداً بأنزيمات الأستيل كولين استيراز **AChE**.
- ✗ لذلك نستعمل عادةً **المقلدات الكولينرجية** "ذات استعمالات سريرية **محدودة** نوعاً ما"، ونستعمل أيضاً **المعاكسات الكولينرجية** "ذات استعمالات سريرية **أكثر توسعاً** من المقلدات".
- ✗ توجد حالياً محاولات لتطوير بعض المشابهاة ومعاكسات الكولينرجية **ذات التأثيرات الانتقائية**¹.
- ✗ وكمثال على أحد المعاكسات الموسكارينية لدينا **البيرينزيبين Pirenzepine**، فهو:
 - مضاد كولينرجي ثلاثي الحلقة مع اصطفائية أكبر (أي تأثيراته الرئيسية) **لحصر مستقبلات M1** الموجودة في المخاطية المعدية.
 - فهو **مثبط لإفراز الحمض المعدي**، مما يجعله أحد الخيارات العلاجية البديلة (الإضافية) لعلاج القرحة المعدية والعفجية.
 - عندما يعطى بجرعات **علاجية** فإنه لا يحدث الكثير من التأثيرات الجانبية (غير المرغوبة) والتي تشاهد مع المعاكسات غير الاصطفائية (**أي أنه انتقائي إلى حد ما**).
 - أما عندما يعطى بجرعات **كبيرة** فقد يسبب **تسرع قلب انعكاسي reflex tachycardia** نتيجة حصره لمستقبلات M2 في القلب (أي تبدأ التأثيرات الجانبية بالظهور).
 - لذلك فإن أهميته السريرية كبديل لمثبطات مضخة البروتون PPI في معالجة القرحة المعدية والعفجية تبقى موضع شك.

١ إنَّ التأثيرات الجانبية غير المرغوبة تفقد الأهمية السريرية للدواء، وتجعله خياراً إضافياً في العلاج.

٢ إنَّ الخيار رقم واحد للقرحات هو مثبطات مضخة البروتون (كالإمبرازول) والخيار البديل هو المضادات الهستامينية من النمط الثاني H2، أما الأدوية الأخرى فهي أدوية مساعدة، كما يمكن إضافتها للعلاج الأساسي.

¹ لتجنب التأثيرات الجانبية أو التأثيرات غير المرغوبة (عند تصنيع أي دواء نسعى لأن تكون تأثيراته انتقائية لمكان أو جهاز معين في الجسم).

☒ مثال آخر عن المعاكسات الكولينرجية فلدينا الدارفينانسين darifenancine:

➤ هو معاكس مسكاريني تنافسي مع ألفا أكبر تجاه M3.

➤ يستعمل في معالجة المثانة مفرطة الحركة overactive bladder.

☒ لا توجد في الوقت الحاضر مركبات دوائية مهمة سريرياً تؤثر على M4, M5.

مشابهات (مقلدات) الأسيتيل كولين Acetylcholine Agonists

❖ يطلق على هذه المجموعة من المقلدات مصطلح مقلدات الاستيل الكولين نظراً لأنها تحدث

في العضوية تأثيرات شبيهة بما يحدثه الـ أستيل كولين، وتنقسم هذه المشابهات إلى فئتين:

1- مشابهات الأسيتيل كولين مباشرة التأثير Direct-Acting Cholinomimetics:

▪ آلية عملها تعتمد على الارتباط بمستقبلات الأسيتيل كولين.

2- مشابهات الأسيتيل كولين غير مباشرة التأثير Indirect-Acting Cholinomimetics:

▪ تعتمد في عمله على آليات أخرى تزيد من تراكيز الأسيتيل الكولين (زيادة اصطناع

الأسيتيل كولين أو زيادة تحرره أو منع استقلابه).

المشابهات المباشرة للأسيتيل كولين

Direct-Acting Cholinomimetics

❖ تقلد هذه الفئة من المقلدات الأسيتيل كولين، وذلك بتفعلها المباشرة للمستقبلات

الموسكارينية M فقط أو المستقبلات النيكوتينية N فقط أو الاثنين معاً (أي تكون نوعية لأحد

نوعي المستقبلات الكولينية أو أنها تشملهما على حدٍ سواء).

❖ تختلف هذه الفئة من المقلدات فيما بينها بقدرتها على عبور الحاجز الدموي الدماغي BBB

(Blood-Brain Barrier)، فالمقلدات التي تعبره بسهولة فإنها تصل إلى الجملة العصبية

المركزية CNS، فتظهر تأثيراتها المركزية على نحو مسيطر، أمّا المقلدات التي لا تقوى على

العبور فتملك تأثيرات محيطية مهيمنة بشكل عام.

❖ يمكن أن تصنف هذه المقلدات إلى مجموعتين:

✓ ايسترات الكولين Choline esters: تتضمن الأسيتيل كولين والايسترات الصناعية

للكولين.

✓ القلويدات الطبيعية Alkaloids: مثل Pilocarpine.

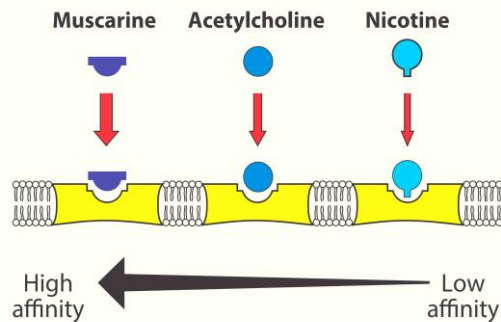
جميع المقلدات المباشرة لـ Acetylcholine تمتلك مدة تأثير أطول من الأسيتيل كولين.

نتقل الآن لعرض جدول عن أهم المقلدات المباشرة للأسيتيل كولين ومكان تأثيرها (سواء على المستقبلات النيكوتينية أو المستقبلات الموسكارينية) وتأثيرها بالأسيتيل كولين استيراز، وسنتحدث عن معظم هذه المقلدات بالتفصيل تالياً...

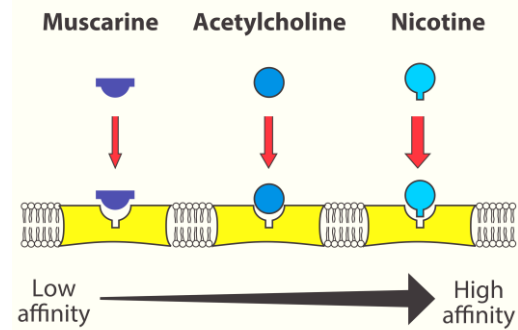
المشابه Agnoist	التأثر بـ Cholinesterase	التأثير على المستقبلات M	التأثير على المستقبلات N
Acetylcholine	+++	+++	+++
Carbachol ² (N>M)	-	++	+++
Metacholine (M>N)	++	+++	+
Bethanechol	-	+++	-
Muscarine	-	+++	-
Nicotine	-	-	+++
Pilocarpine (Alkaloid)	-	++	-
Oxotremorine	-	++	-

توضح الصورتان جانباً ألفة كل من المستقبلات النيكوتينية والموسكارينية لكل من الأسيتيل كولين والموسكارين والنيكوتين، حيث تكون ألفة المستقبلات الموسكارينية للموسكارين أعلى ما يمكن، وألفتها للنيكوتين أقل ما يمكن، وتكون ألفتها للأسيتيل كولين عالية لكنها أقل من الموسكارين، أما بالنسبة للمستقبلات النيكوتينية فالحالة معاكسة تماماً.

A Muscarinic receptors



B Nicotinic receptors



² بحسب كلام الدكتور فالكارباكول يؤثر بشكل متساوي على نوعي المستقبلات، ولكن بشكل أدق فإن تأثيره على المستقبلات النيكوتينية أقوى.

بشكل عام فالمقلدات السابقة تُؤثّر على المستقبلات الموسكارينية، ماعدا الأستيل كولين والميتاكوولين والكارباكلول فهي تؤثر على نوعي المستقبلات معاً، كما أن النيكوتين يؤثر على المستقبلات النيكوتينية فقط.

الميتاكوولين يشابه إلى حد كبير الأستيل كولين، لذلك فهو يتأثر بالأستيل كولين استيراز.

جميع المقلدات في الجدول هي مقلدات صناعية ماعدا الأستيل كولين والموسكارين والنيكوتين (حسب كلام الدكتور).

- Direct-Acting Cholinomimetics in a sentence:
- The Pilot Met -Nicole "putting Mascara" while he was fixing the Termosystem in his Car.
- Pilot= Pilocarpine, Met=Metacholine, -Nicole= Bethanechol, Termosystem= OxoTremorine, Car= Carbachol.

كارباكول (carbamylcholine) Carbachol

✗ عندما يحدث **تغيير كيميائي** في بنية الأستيل كولين، بحيث يحلّ الـ Carbamic Acid مكان الـ Acetic Acid في الـ Acetylcholine، ينتج لدينا الكارباكلول، وهذا التغيير الكيميائي يكسبه مقاومة تجاه إنزيمات الكولينستراز **AChE** (لا يتخرب بهذه الإنزيمات، فهو ركيّة ضعيفة لهذه الإنزيمات)، وبالتالي أصبح أكثر فعالية من الـ Acetylcholine، لكنّه أصبح **أكثر سمية** (لأنّه لا يتخرب أنزيمياً)، كما أنّه يُنتج أفعالاً **غير نوعية**.

✗ يُفعل الـ Carbachol **المستقبلات المسكارينية والنيكوتينية معاً**³، مثله مثل الـ Acetylcholine (تأثيره على المستقبلات النيكوتينية أقوى).

الاستعمال السريري الوحيد:

- ✓ استعماله محدود جداً -**بالطرق الموضعية فقط**- (قطرات عينية في معالجة الزرق Glaucoma أو ارتفاع الضغط داخل العين)، وذلك بسبب سميته الشديدة وتأثيراته غير النوعية (فهو يؤثر على نوعي المستقبلات، فنتوقع ظهور هذه التأثيرات على كامل العضوية).
- ✓ يعتمد تأثيره المضاد للزرق على التأثير **المقبض للحقنة والخافض للضغط** داخل العين.

³ شاهد الصورة صفحة 9.

Remember that the glucose is in the car.

Glucose= glaucoma, car=carbachol.

بيلوكاربين Pilocarpine

☒ قلويد نباتي لا يتأثر بأنزيمات الـ **AChE**، ويُنَبَّه المستقبلات **الموسكارينية فقط**.

☒ أقل قوة بكثير من Acetylcholine ومشتقاته، لكنه يتميز **بتأثير منه قوي لإفراز اللعاب**

والعرق والدمع (لذلك استعماله السريري تنبيه للمفرزات بشكل عام)، لكن تأثيراته غير

النوعية تحد من استعماله.

الاستعمالات السريرية:

✓ يعتبر **الدواء المختار** (رقم واحد) في الحالات الإسعافية لارتفاع الضغط داخل العين (استعمال

موضعي على شكل قطرات عينية)، وذلك في الزرق ضيق (مغلق) الزاوية (Narrow (closed

angle أو الزرق مفتوح الزاوية open angle.

✓ يستعمل **لتعزيز إفراز اللعاب** عند المرضى الذين يعانون من جفاف الفم **Xerostomia** الناجم

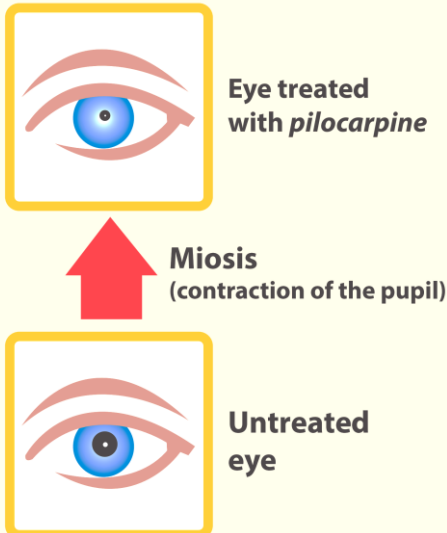
عن المعالجة الشعاعية للرأس والعنق.

✓ يستعمل **كحبيب عن طريق الفم** بالمشاركة مع الـ **Cevimeline** (مقلد كولينرجي) في

معالجة متلازمة جوغرن Sjogren (التي تتميز بجفاف الفم ونقص إفراز الدمع).

☒ The 1st Civilian Pilot is eating Glucose and his Saliva was out of his mouth.

☒ 1st= drug of choice, Civilian= Cevimeline, Pilot= Pilocarpine, Glucose= Glaucoma, Saliva out of mouth= the process of promoting salvation



توضح الصورة جانباً تأثير البيلوكاربين عند استخدامه موضعياً كمقبض للحدقة، حيث يعمل على تقلص العضلة الهدبية، مما يؤدي إلى جريان الخلط المائي إلى قناة شليم وبالتالي انخفاض الضغط داخل العين، وإيكم الفيديو التالي يتكلم عن كل من الزرق المفتوح والمغلق الزاوية:

<https://www.youtube.com/watch?v=f-tva2zj0H0>

بيتانيكول Bethanechol

✕ حلّ الـ Carbamic Acid محلّ الـ Acetic Acid وذلك في الـ Acetylcholine، فهو يشبه الكاربامكول بينوياً (لكن هنا تمت عملية متيلة بالإضافة لاستبدال الكارباميك أسيد بالأسيتك أسيد)⁴.

✕ وهذا التغيير الكيميائي أكسب الـ Bethanechol مقاومة تجاه أنزيمات الكولينستراز **AChE**.

✕ يتميز عن الكاربامكول بأن تأثيره يقتصر على المستقبلات **المسكارينية فقط**.

✕ يزيد الـ Bethanechol كلاً من **المقوية العضلية والحركية في الأمعاء**، كما أنه **ينبّه العضلة الدافعة للمثانة** مما يؤدي إلى التبول، لذلك فإن الاستعمالات السريرية للبيتانيكول تتمحور حول **حالات نقص المقوية العضلية** عموماً.

الاستعمالات السريرية:

- ✓ تنبيه المثانة الوانية (الواهنة) Atonic Bladder وخاصةً بعد الوضع (الولادة) Postpartum، أو بعد التداخلات الجراحية، حيث يؤدي استعماله إلى نتائج جيدة.
- ✓ الاحتباس البولي غير الانسدادي Nonobstructive urinary retention (الناجم عن نقص المقوية العضلية).
- ✓ يمكن استعماله أيضاً في معالجة الوهن من منشأ عصبي neurogenic Atony وتناذر الكولون العرطل Megacolon.

🗑️ β-Nicole is going to pee.

🗑️ Bethanechol is using for urinary retention.

النيكوتين Nicotine

✕ **مشابه مباشر** لـ Acetylcholine.

✕ يستخرج من التبغ ويمر عبر الدخان⁵، وهو **يُفَعِّلُ المستقبلات النيكوتينية** في العقد الذاتية، في الجملة العصبية المركزية CNS وفي الوصل العصبي العضلي.

✕ تختلف تأثيراته باختلاف الجرعة، بحيث:

⁴ ما بين قوسين للاطلاع.

⁵ فهو يستعمل على نطاق واسع.

1. تكون تأثيرات الجرعات الصغيرة منبهةً عموماً:

- ✓ **ينبّه المستقبلات النيكوتينية في العقد الذاتية** Nn ، وبالتالي تتنبه الألياف بعد العقد محررةً من نهايتها إما النورأدرينالين، أو الأستيل كولين (وذلك حسب نوع النهاية العصبية⁶).
- ✓ الغثيان والإقياء وزيادة الحركات الحوية المعوية (يسمى هذا التأثير **يطور التنبيه**).
- ✓ يسرع النقل العصبي العضلي، وتكون تأثيراته في الوصل العصبي العضلي Nm قليلة الأهمية إذا ما قُورنت بتأثيراته في العقد الذاتية.

2. وتكون تأثيرات الجرعات الكبيرة (أو الكبيرة جداً) مثبطة عموماً:

- ✓ يشلّ العقد الذاتية، وهو يطل بتأثيراته مختلف نواحي العضوية بالجرعات **الكبيرة جداً**.
- ✓ هو مُثبط للنقل العقدي **بالمقادير الكبيرة**.
- ✓ تتناقص المقوية العضلية **بالمقادير الكبيرة** (يسمى هذا التأثير **يطور الشلل**).
- ✓ يثبط النقل العصبي العضلي على مستوى الوصل العصبي العضلي Nm .
- ✓ رجفان واختلاجات **بالمقادير الكبيرة**، تعاكس باستعمال **مضادات داء باركنسون**⁷.

⚠ فال Nicotine إما أن ينبّه (جرعات قليلة) أو يثبط (جرعات كبيرة) مختلف المفرزات الهضمية والجلدية (أي وفقاً للمقدار).

3. أما الجرعات بمقادير معتدلة في الوريد فيكون تأثيرها على مرحلتين متتاليتين:

- ✓ **الأولى** يحدث فيها هبوط للضغط الشرياني (تنبيه العقد نظيرة الودية)، ويمكن إلغاء هذا التأثير باستعمال الأتروبين.
- ✓ **الثانية** يحدث فيها ارتفاع للضغط الشرياني (نتيجة تنبيه العقد الودية)، ويمكن إلغاء هذا التأثير باستعمال حاصرات ألفا¹ (كالـ Doxazosin).

⚠ يمكن معاكسة مجموع التأثيرات المنبهة للنيكوتين في الجملة العصبية الذاتية باستعمال مادة شالة للعقد كالـ Penthonium، بحيث تؤدي إلى خمود ومن ثم زوال تأثيرات الـ Nicotine عندما تستعمل بشكل متكرر ومتقارب.

⊗ أما عن تأثيرات النيكوتين في الجملة العصبية المركزية فهي غير معروفة بشكل جيد، إلا أنّه:

- يحسّن الانتباه في الأعمال الربية (الروتينية).
- يسهّل عملية التذكّر.

⁶ أدرنجية أو كولنجية.

⁷ للاطلاع: كـ L-Dopa

■ من حالات (مزيلات) القلق Anxiolytic (لذلك يلجأ الإنسان القلق والخائف إلى التدخين).

■ يثبط فعالية أنزيمات الـ MAO في الدماغ (لذلك نلاحظ احصائياً قلة تواتر حدوث داء باركنسون عند المدخنين، ولكننا لا نعلم إن كان له دور وقائي فعلاً).

☒ يؤدي الـ Nicotine عند التدخين إلى حدوث ظاهرة التحمل **Tolerance** (أي الحاجة إلى زيادة الجرعة للوصول إلى نفس التأثير)، مما يقود المدخن إلى زيادة استهلاكه للسجائر، الأمر الذي يؤسس للاعتماد النفسي ومن ثم الاعتماد الفيزيائي، مما يجعل التوقف عن التدخين أمراً صعباً.

لأن فمراحل الإدمان هي التحمل ومن ثم الاعتماد النفسي وأخيراً الاعتماد الفيزيائي.

☒ يُحدث الـ Nicotine عندما يستعمل بشكل متكرر ومتقارب ظاهرة **تسرع المقاومة**

Tachyphylaxi، بحيث تزول حساسية المستقبل تجاه النيكوتين، وهذه الظاهرة هي أساس ظاهرة التحمل.

☒ يُحدث الـ Nicotine بالمقادير المعتدلة **تبدلات**

تنفسية (ناجمة عن تنبيه المستقبلات الحساسة

للمواد الكيميائية الموجودة في الجيب السباتي)، وتؤدي المقادير السامة إلى **تثبيط التنفس**، الذي قد يصل إلى درجة توقف التنفس.

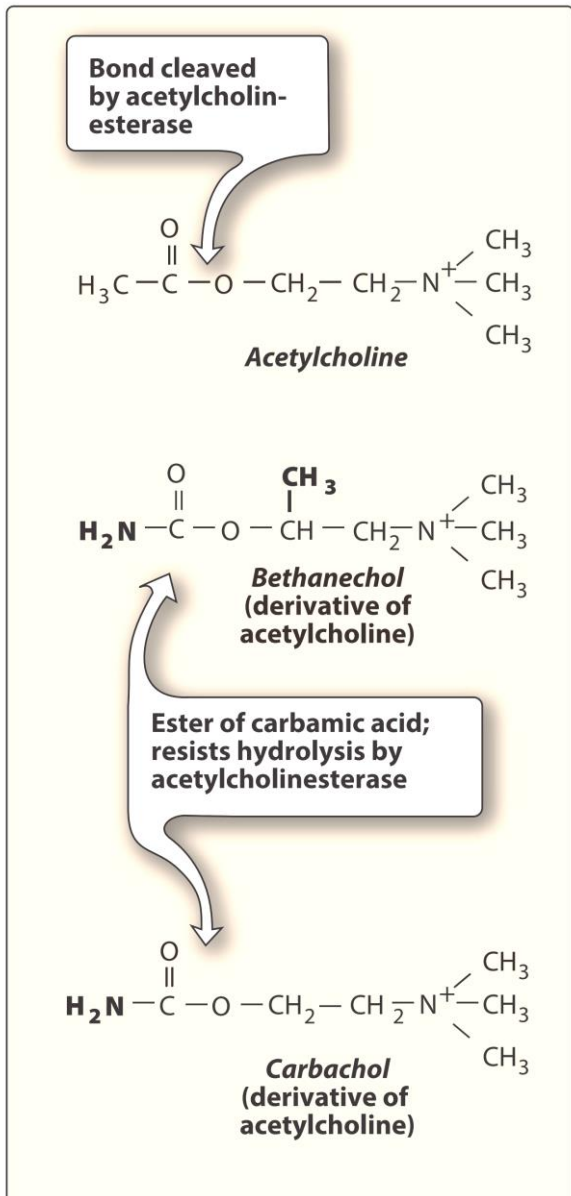
☒ يستعمل الـ Nicotine **سريراً** لتسهيل ومحاولة

الإقلاع عن التدخين، ويتوافر بشكل مضغيات (Gum)

أو أقراص للمص (Lozenges) أو لصاقات جلدية

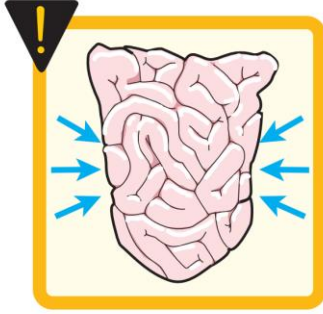
Transdermal-patches.

صورة للاطلاع توضح كيف يُشتق كل من الكارباميكول والبيتانيكول من الأستيل كولين، وذلك باستبدال الكارباميك أسيد بالأسيتيك أسيد، كما أن البيتانيكول يحتوي على مجموعة مثيلية تجعله يؤثر فقط بالمستقبلات الموسكارينية.

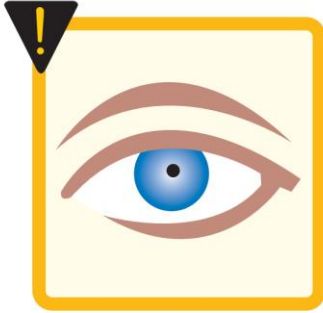


التأثيرات العامة للمقلدات الكولينرجية

- ✗ إنقاص معدل ضربات القلب Heart rate والنتاج القلبي cardiac output.
- ✗ إنقاص ضغط الدم (الضغط الشرياني) Blood pressure.
- ✗ زيادة الحركية Motility والإفرازات Secretion بمستوى اللانبوب الهضمي GI.
- ✗ تقبض الحدقة Miosis.



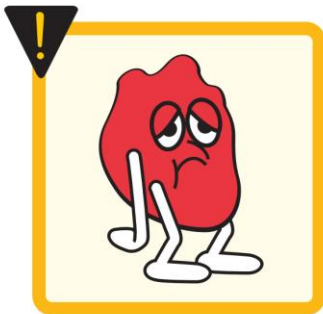
Contraction of
visceral smooth
muscle



Miosis

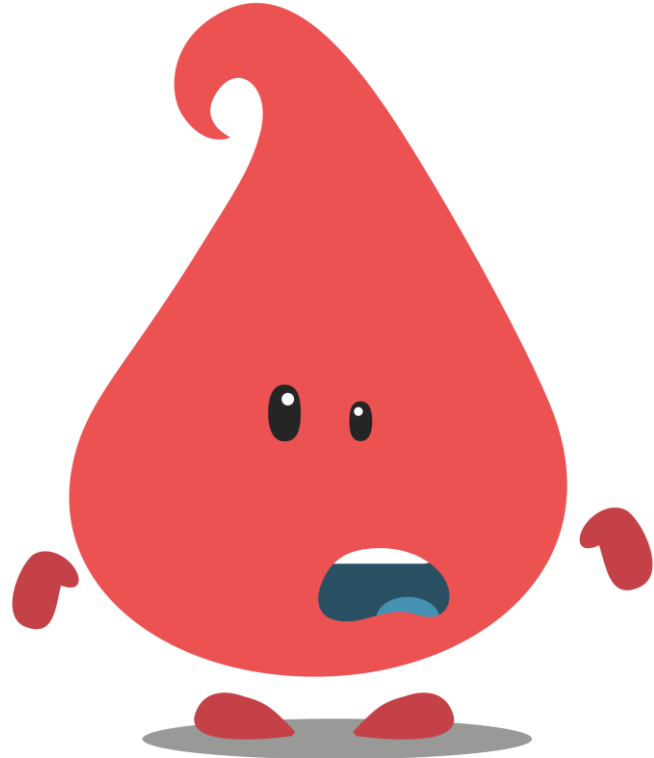


Hypotension



Bradycardia

توضح الصورة جانباً التأثيرات العامة
للمقلدات الكولينرجية من هبوط
الضغط وبطء القلب وتوسع
الحدقة وتقلص العضلات الملس
الحشوية.



المشابهات غير المباشرة للأستيل كولين

Indirect-Acting Cholinomimetics

- ❖ تعمل هذه المجموعة على زيادة تراكيز الـ Acetylcholine داخلي المنشأ، وذلك بـ:
 - ✓ زيادة الاصطناع الحيوي للـ Acetylcholine.
 - ✓ زيادة التحرر.
 - ✓ تثبيط التخريب (منع الاستقلاب).

زيادة الاصطناع الحيوي للأستيل كولين:

⊠ أجريت عدة محاولات لزيادة الاصطناع في العضوية باستعمال الـ Choline وجميعها باءت بالفشل.

زيادة تحرر الأستيل كولين:

⊠ تم استعمال الـ **Cisapride**، الذي يحرّر الـ Acetylcholine من النهايات الكولينرجية للأنبوب الهضمي، الأمر الذي يؤدي إلى:

▪ **زيادة الحركية** في المريء والمعدة والعفج والمعي الدقيق والكولون (الأنبوب الهضمي عموماً).

▪ **زيادة الضغط في المصرة السفلية للمريء**، معاكساً القلس المعدي المريئي.

⊠ كما أن الـ Cisapride يعتبر مشابهاً للمستقبلات السيروتونينية من النوع 4 (5HT4)، ممّا يعزز من تأثيره المقوي للحركية الهضمية.

🗑 Release yourself, when you eat Caesar salad, Coz it will make your stomach run and run.

🗑 Release= Cisapride increases the releasing of Ach.

🗑 Caesar salad= cisapride, Run and run= increase the motility.

منع تخرب (استقلاب) الأستيل كولين:

⊠ المجموعة الأخرى من المقلدات غير المباشرة وهي المجموعة الأهم، فهي التي تقوم بتثبيط تخريب الـ Acetylcholine باستعمال **مثبطات الكولينستراز AChE**، وهذا يؤدي إلى زيادة تركيزه في العضوية بشكل غير مباشر.

✗ تصنف مثبطات الكولينستراز Cholinesterase Inhibitors وفقاً لشدة وفترة تأثيرها إلى:

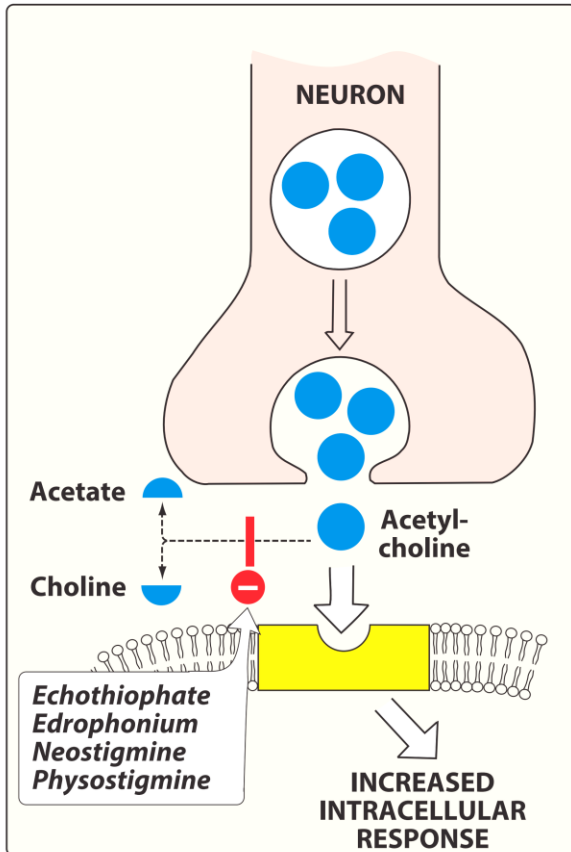
- مثبطات الكولينستراز العكوسة **Reversible**.
- مثبطات الكولينستراز غير العكوسة⁸ **Irreversible** (في الواقع فإنها عكوسة ببطء شديد، لذلك تصنف على أنها غير عكوسة).

آلية عمل مثبطات الكولينستراز AChE

✗ كما نعلم فإنه بعد تحرر الأسيتيل كولين من النهايات العصبية قبل المشبكية، فإنه يرتبط مع مستقبلاته النوعية بعد المشبكية (الموسكارينية أو النيكوتينية).

✗ يزول تأثير الأسيتيل كولين عندما يتخرب **في الشق المشبكي** بتأثير إنزيم الأسيتيل الكولين ايسستيراز AChE، فيعطي كلاً من **الكولين والأسيتات**.

✗ تعمل مثبطات الأسيتيل كولين استيراز في هذا المستوى (أي مستوى الشق المشبكي)، حيث تعمل على **منع هذا الأنزيم عن عمله**، مما يؤدي إلى تراكم الأسيتيل كولين وزيادة تركيزه في الشق المشبكي، مما يؤدي إلى **استمرار تأثيراته** عن طريق ارتباطه بمستقبلاته النوعية، فتزداد الاستجابة داخل الخلية (التي تختلف باختلاف نوع المستقبل ومكان وجوده).



يوضح الشكل جانباً آلية عمل
مثبطات الكولين استيراز.

⁸ توجد في المبيدات الحشرية، وتحتوي على مركبات الفوسفور العضوية.

المثبطات العكوسة لـ Cholinesterase

☒ تثبط الأنزيمات **بشكل عابر** (عكوس) ومعظمها يستخدم **سريرياً**.

Clinical Uses	Pharmacologic effects	Drug
<ul style="list-style-type: none"> انسداد الأمعاء الشللي. وهن الأمعاء (بعد العمل الجراحي مثلاً). الوهن العضلي الوخيم. الزرق⁹ وحالات ارتفاع الضغط داخل العين. نزع مركبات الكورار بعد التخدير. 	<ul style="list-style-type: none"> خصائص موسكارينية (تأثيره غير المباشر). يعبر الحاجز الدموي الدماغي (تأثيراته المركزية كثيرة). يسهل النقل العصبي العضلي. منبه مباشر للمستقبلات النيكوتينية. يملك تأثيرات مباشرة وغير مباشرة. 	الإيزرين (الفيزوستغمين) Eserine (Physostigmine)
<ul style="list-style-type: none"> الوهن المعوي والمثاني التالي للعمليات الجراحية. الوهن العضلي الوخيم. تسريع نزع مركبات الكورار. 	<ul style="list-style-type: none"> أكثر تحملاً من Eserine لا يجتاز الحاجز الدماغي الدموي (تأثيراته المركزية ضئيلة جداً). يصطفي الجهاز الهضمي والمثاني. تأثيراته على العضلات الهيكلية أكثر من الفيزوستيغمين¹⁰. 	نيوستغمين Neostigmine
<ul style="list-style-type: none"> داء الزهايمر. 	<ul style="list-style-type: none"> يعبر الحاجز الدماغي الدموي (لأننا نحتاج إلى تأثير مركزي). 	Tacrine Donepezil Galantamine Rivastigmine

⁹ إلا أن البيلوكاربين أكثر فعالية منه.

¹⁰ للاطلاع.

أحد¹¹ الفوارق الجوهرية بين الفيزيوسستمين والنيوستستمين هي أن الفيزيوسستمين هو أمين ثالثي (غير متشرد) فيستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغي، أما النيوستستمين فهو أمين رابعي (متشرد) فلا يستطيع عبور الحاجز الدموي الدماغي، ولكن استعمالهما سريرياً متقاربٌ عموماً.

نستخدم مركبات الكورار كأدوية مساعدة في عملية التخدير، بسبب **تأثيراتها المرخية للعضلات**، ولكن أحياناً يكون هناك زيادة في تركيز مركبات الكورار المعطاة، لذلك نشبطها باعطاء مثبطات الأسيتيل كولين استيراز التي تزيد من تركيز الأسيتيل كولين في الشق المشبكي، فتحدث منافسة بين الأسيتيل كولين المتراكم في الشق المشبكي ومركبات الكورار، والمنافسة تعتمد على **مبدأ الكتلة**، فالذي تكون كتلته (كميته أكبر) يتغلب في المنافسة.

- Our new physiology teacher who has a blue eyes, makes physiology easier and can cross our brain barriers, she teaches us that fast food can cause rare paralyses and weak gut and muscles.
- Physiology= physostigmine, easier= eserine , blue eyes= glaucoma, rare= curare, paralyses= paralytic ileus, weak gut= GI weakness, muscle= myasthenia gravis
- Galai plays videogames and has an attacking plane and she reverses all its sadness to happiness, she is doing brain puzzles.
- GALai =galantime, aTACking= tacrine, reverses= rivastigmine, doing buzzles= Donepezil, Brain= a sign for Alzheimer.
- The Neon sign store owner (which had a bladder hose in his hand) was kicking out crayon kid because he made the ground like a grave.
- Neon= neostigmine, Bladder hose= bladder weakness, , crayon kid= curare, grave= myasthenia gravis.

¹¹ الملاحظة الأولى للاطلاع والفهم.

المثبطات الغير عكوسة لا Cholinesterase

✗ تثبت هذه المواد على إنزيمات ال cholinesterase بروابط تكافؤية وتثبطها بشكل **غير عكوس** (عكوس ببطء شديد).

✗ تضم المثبطات عدداً من مركبات الفوسفور العضوية، وتوجد في المبيدات الحشرية بمعظمها، كما أن جميعها لا تستعمل في السريريات نظراً **لسميتها الشديدة**، باستثناء¹² ال:

✓ ¹³ **Malathion**، الذي يستعمل **موضعيًا** على الجلد في علاج داء القمل في الجلد المشعر.

✓ ¹⁴ **Metrifonate**، الذي يستخدم كطارد للديدان في علاج داء المنشقات المنسوية

الدموية "البلهارسيا".

✗ من المثبطات التي تستعمل كمبيدات حشرية:

▪ Parathion

▪ Tetra Ethyl Pyrophosphate (T.E.P.P)

▪ Formation

▪ Diazinon

▪ Diethion

🔥 We need extra information about the dead person and how he died in the bar

🔥 Extra=tetra, Died=diethion, diathinon,

Information = formation, Bar= parathion

للاطلاع، توضح الصورة جانباً، كيفية فسفرة إنزيم الأسيتيل كولين استيراز عبر إنشاء رابطة تكافؤية (مع مجموعة الهيدروكسيل لثمالة السيرين في الموقع الفعال للإنزيم)، وذلك بواسطة الإيكوثيوفونات (مثبطات غير عكوسة) مما يؤدي إلى تثبيط الإنزيم تثبيطاً غير عكوس وذلك عند تجاوز زمن معين يدعى بزمن ال Aging، أما في حال قمنا بإعطاء ال 2-PAM قبل مضي هذا الزمن فإن ال 2-PAM يخلصنا من هذا التثبيط.

¹² أي أن تأثيراتها الدوائية قليلة جداً.

¹³ Theon Greyjoy treat a person who has a bug on his hand, Theon= malathion.

¹⁴ Try to make a phone when you see a worm, try phone= metrifonate.

نتيجة تواجد المثبطات الغير عكوسة للكولين استيراز في معظم المبيدات الحشرية، لذلك من الممكن أن تتسبب المبيدات الحشرية تسمماً يظهر بشكل عرضي أو عند محاولة الانتحار أو في حالات أخرى...

أعراض التسمم بالمبيدات الحشرية

☒ تتظاهر حسب الكمية والجرعة بـ:

✓ تقبض حدقي، العاب، إسهال، تعرق، بطء قلب وطوفان قصبي (أعراض وعلامات

موسكارينية).

✓ حس نمل، معص، شلل، تسرع قلب، ارتفاع الضغط الشرياني (أعراض وعلامات **نيكوتينية**

وذلك **بحالة الجرعات الأكبر**).

✓ صداع، نعاس، تشوش، سبات، نوبات اختلاجية (أعراض وعلامات **مركزية** وذلك **بحالة**

الجرعات الأكبر).

☒ تكون الاضطرابات السابقة شديدة في الحالات الخطرة (أو في حالة عدم المعالجة واستمرار

التنبيه)، وتنتهي بوقف التنفس والموت (**تثبيط مركزي وشلل في النقل العصبي العضلي**).

تدبير التسمم بالمبيدات الحشرية

☒ نلجأ أولاً إلى **إيقاف التعرض للمادة السامة**، فمثلاً المصابون بالتسمم من الذين يقومون

برش المبيدات الحشرية، فإن أول ما نجريه لهم هو غسلهم وغسل ملابسهم، وذلك **لنزع**

المواد السامة العالقة بجلدهم أو بثيابهم.

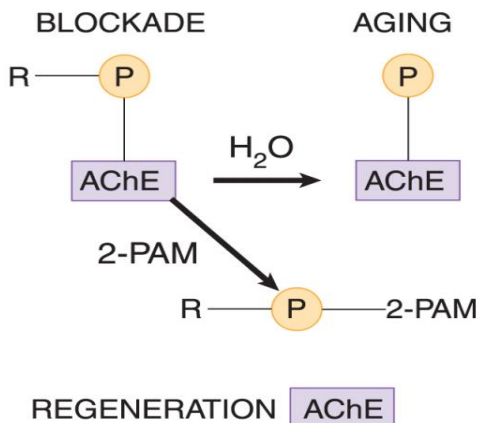
☒ ولعلاجهم نلجأ وبشكل **إسعافي** إلى:

▪ إعطاء الـ Atropine بالطرق الخالية **Parenteral** بجرعات كبيرة (معاكسة للتأثيرات **الموسكارينية**).

▪ إعطاء الـ Pralidoxime (2-PAM) وريدياً **IV**،

فهو يُعيد تفعيل أنزيمات الكولين استراز المُثَبِّطة

نتيجة نزع الفوسفات من موقع تثبته على الإنزيم¹⁵).



توضح الصورة جانباً، تأثير دواء الـ 2-PAM.

¹⁵ راجع الصورة في الصفحة السابقة لفهم أكبر للفكرة.

Table II-2-4. Properties of Indirect-Acting Cholinomimetics

Drug	Characteristics	Clinical Uses
Edrophonium	Short-acting	Dx—myasthenia gravis
Physostigmine	Tertiary amine (enters CNS)	Rx—glaucoma; antidote in atropine overdose
Neostigmine, pyridostigmine	Quaternary amines (no CNS entry)	Rx—ileus, urinary retention, myasthenia gravis, reversal of nondepolarizing NM blockers
Donepezil, rivastigmine	Lipid-soluble (CNS entry)	Rx—Alzheimer disease
Organophosphates	Lipid-soluble, irreversible inhibitors	Note: used as insecticides (malathion, parathion) and as nerve gas (sarin)

جدول من
الكابلان، يلخص
أهم مقلدات
الأستيل كولين
ذات التأثير غير
المباشر.

Table II-2-3. Properties of Direct-Acting Cholinomimetics

Drug	Activity	AChE Hydrolysis	Clinical Uses
ACh	M and N	+++	Short half-life—no clinical use
Bethanechol	M	—	Rx—ileus (postop/neurogenic), urinary retention
Methacholine	M > N	+	Dx—bronchial hyperreactivity
Pilocarpine, cevimeline	M	—	Rx—xerostomia, glaucoma (pilocarpine)

جدول للاطلاع من
الكابلان يوضح أهم
مقلدات الأستيل
الكولين ذات الفعل
المباشر ويظهر
استعمالاتها السريرية.

فيديوهات *_*:

🔥 لمن أراد التوسع ومتابعة الكابلان، فيمكنك مشاهدة فيديو الكابلان الآتي:

Pharm01_Raymon_Sec02_Ch02b_MuscarinicRecepActivat

🔥 فيديوهات السكتشي (يرجى التركيز على المعلومات المتوافقة مع منهاجنا):

<https://t.me/sketchypharma/2>

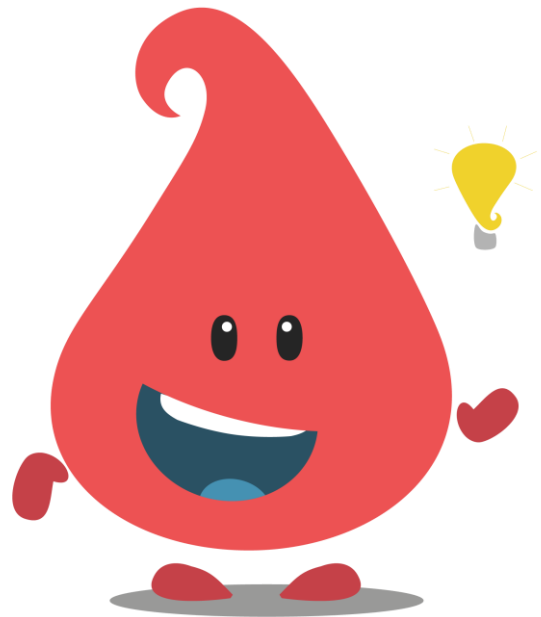
<https://t.me/sketchypharma/4>





للاطلاع، صورة رائعة توضح الأعراض الناجمة عن التسمم بمثبطات الأسيتيل كولين استيراز AChE، وهذه الأعراض هي الاسهال، التبول، التوسع الحديقي، بقاء القلب، التقلص القصبي، التقيء، الإستثارية، الإلحاح والتعرق، وهي مجموعة بكلمة DUMBEELESS، حيث أن:

- D= Diarrhea.
- U= urination.
- M= miosis.
- B= bradycardia.
- B= Bronchoconstriction.
- E= emesis.
- E= Excitation (CNS/muscle).
- S= salvation.
- S= sweating.



Overview *_*

Clinical Users	Agnoist
معدومة.	Acetylcholine
احتباس بولي.	Bethanechol
الزرق (مفتوح أو مغلق الزاوية).	Carbachol Pilocarpine (DOC)
زيادة حركية المثانة والامعاء. ينقص التأثيرات العصبية والقلبية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة. معاكسة التأثيرات العصبية للأتروبيين.	Physostigmine
الوقاية من الخزل المعوي والاحتباس البولي التالي للجراحة. الوهن العضلي الوخيم. درياق لا Tubocurarine.	Nesotigmine
تشخيص الوهن العضلي الوخيم. درياق لا Tubocurarine.	Edrophonium
الزرق مفتوح الزاوية.	Echothiophate
داء الزهايمر.	Donepezil Galantamine Rivastigmine

إلى هنا نصل إلى ختام محاضرتنا لهذا
اليوم، نأمل أن نكون قد أوصلنا المعلومات
بالطريقة المثلى *_*



RBCs



الجهاز العصبي الذاتي (المعاكسات الكولينرجية)



25/03/2018

د. سفير حبيب

08

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم *

زملائنا، زميلاتنا بعد أن تحدثنا عن المقلدات الكولينرجية ننتقل اليوم لدراسة
المعاكسات الكولينرجية بكافة أنواعها ونبحر بتفاصيلها...

الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	المعاكسات الكولينرجية
4	معاكسات المستقبلات الموسكارينية
12	شالات العقد
14	(شالات العضلات
16	الحاصرات التنافسية غير المزيلة للاستقطاب
19	الحاصرات المزيلة للاستقطاب
24	جدول عرضها الدكتور



مقدمة

🔥 ذكرنا سابقاً أنّ مستقبلات الأستيل كولين تم تقسيمها لـ:

1. المستقبلات الموسكارينية M .
2. المستقبلات النيكوتينية N ، وتم تقسيم المستقبلات النيكوتينية إلى مجموعتين هما:
 - المستقبلات النيكوتينية العقدية N_N .
 - المستقبلات النيكوتينية العصبية العضلية N_M .

🔥 ولنتذكر جيداً أنّ الأستيل كولين يلعب دوراً مهماً في كلا الجهازين الودي ونظير الودي وخاصةً على مستقبلاته النيكوتينية العقدية فهي توجد في العقد الذاتية سواء الودية أو نظيرة الودية. 🔥 نعلم أنّ هناك توازن بين الجهازين الودي واللاودي لتأمين استتباب الجسم، عندما نحصر مثلاً التعصيب اللاودي يبقى الودي دون معاكسة فتظهر تأثيرات الأخير واضحة.

المعاكسات الكولينرجية Cholinergic Antagonists

معاكسات الأستيل كولين (حالات الكولين)

Acetylcholine antagonists

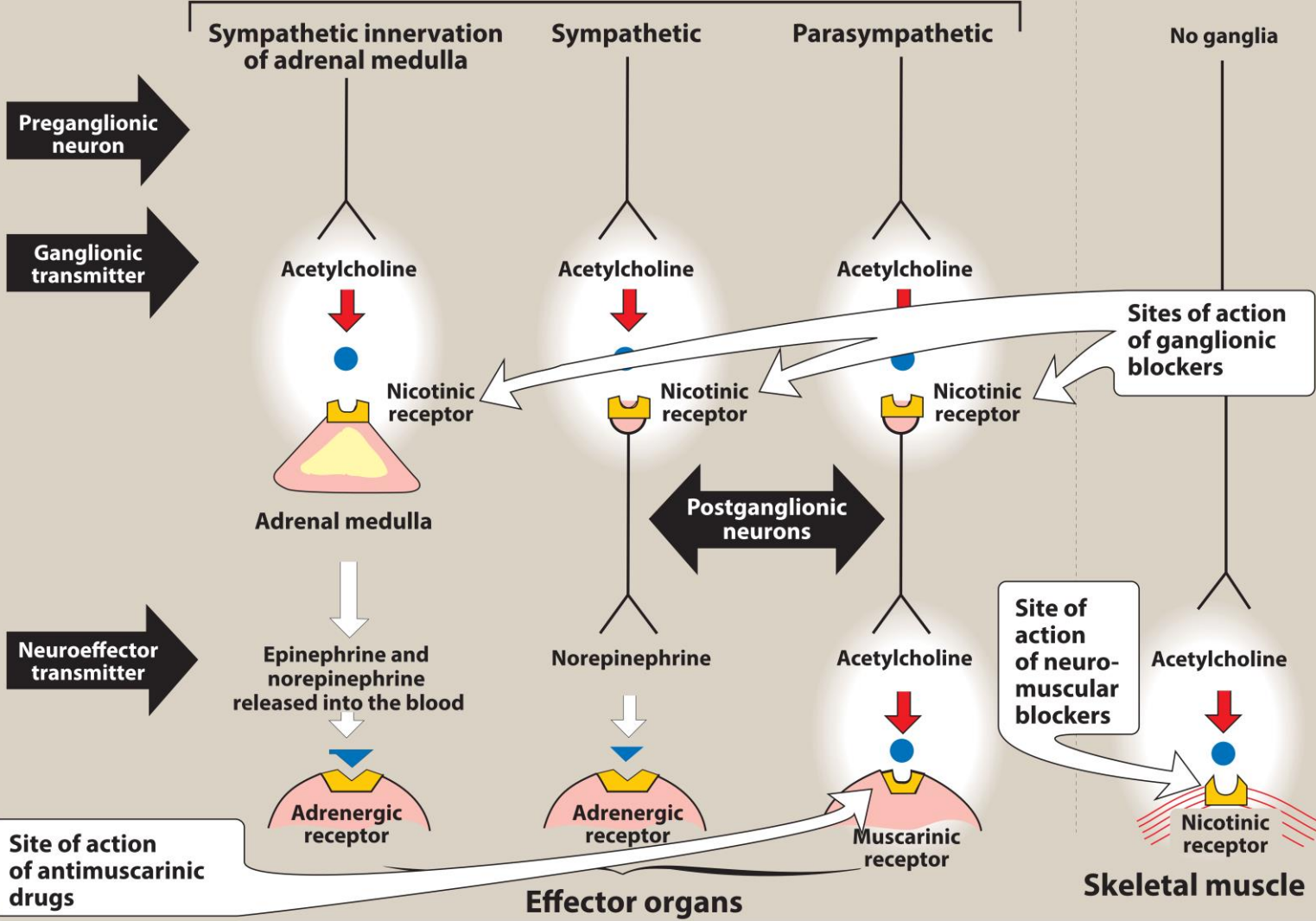
تمنع هذه المواد الأستيل كولين Acetylcholine من تفعيل مستقبلاته النوعية وتعاكسه بشكل تنافسي عن طريق حصر أحد مستقبلاته الثلاثة أو جميعها، ووفقاً لنوع المستقبل فهي تشمل:

1. حالات الكولين المعاكسة للمستقبلات الموسكارينية Antimuscarinic agents:
تقوم بحصر المشابك الموسكارينية للأعصاب اللاودية انتقائياً، وبذلك تقطع تأثيرات التعصيب اللاودي وتترك الأفعال المنبهة للودي دون معاكسة.
2. حالات الكولين للمعاكسة للمستقبلات النيكوتينية العقدية (شالات أو محصرات العقد Ganglionic blockers): تبدي تفضيلاً للمستقبلات النيكوتينية في العقد الذاتية الودية واللاودية.
3. حالات الكولين العصبية العضلية (شالات العضلات Neuromuscular blocking agents).

يمكن لبعض المركبات أن تقوم بالتعاكس الدوائي عن طريق تثبيط تحرر الأستيل كولين (غير مباشرة التأثير).

AUTONOMIC

SOMATIC



في الشرح الصورة في الأعلى: لاحظ أماكن إفراز الأستيل كولين وتقسيمات الأدوية تبعاً لذلك:

1. في الوصل العصبي العضلي (اللوحة المحركة) (مستقبلات مسكارينية): معاكسات

الأستيل كولين في هذا المستوى تُسمّى الشلالات العضلية Neuromuscular

blocking agents.

2. في العقد الذاتية الودية ونظير الودية وفي لب الكظر (مستقبلات نيكوتينية):

معاكسات الأستيل كولين في هذا المستوى تُسمّى شلالات العقد Ganglionic

blockers.

3. في الألياف بعد العقدية نظيرة الودية (مستقبلات مسكارينية): معاكسات الأستيل

كولين في هذا المستوى تُسمّى حالات الكولين المعاكسة للمستقبلات

الموسكارينية Antimuscarinic agents

وندرس أصناف الأدوية الثلاثة بالتفصيل في هذه المحاضرة....

أولاً: معاكسات المستقبلات الموسكارينية

Antimuscarinic drugs

تمهيد

- ❖ تدعى أيضاً **مضادات المسكارين Antimuscarinics** أو الحاصرات الموسكارينية.
- ❖ تقوم هذه المعاكسات بحصر **تنافسي** للمستقبلات المسكارينية Muscarinic R مسببة تثبيط الوظائف المسكارينية.
- ❖ بعض هذه المعاكسات تمتلك تأثيرات انتقائية على أنواع معينة من مستقبلات الموسكارين، ولكن عموماً عند استخدام جرعات عالية من هذه المعاكسات فإنها تؤثر على جميع المستقبلات الموسكارينية.
- ❖ تثبط هذه الأدوية أيضاً **العصبونات الودية الكولينرجية** القليلة التي تعصب الغدد اللعابية والعرقية¹.
- ❖ تستعمل المضادات الموسكارينية Antimuscarinics في العديد من الحالات السريرية بخلاف المشابهات الكولينرجية ذات الاستعمال السريري المحدود.
- ❖ تتميز هذه المركبات **بتأثير معدوم أو ضئيل على الوصل العصبي العضلي أو العقد الذاتية** بسبب عدم قدرتها على حصر المستقبلات النيكوتينية.
- ❖ تمتلك بعض **مضادات الهيستامين Antihistamine ومضادات الاكتئاب Antidepressants** فعالية مضادة للمسكارين (أي تمتلك القدرة على حصر مستقبلات الموسكارين بشكل غير نوعي).

إضافة من كابلان: زمر دوائية أخرى تمتلك فعالة مضادة للمسكارين:

Antihistamines
Antipsychotics
Amantadine

Tricyclic antidepressants
Quinidine
Meperidine

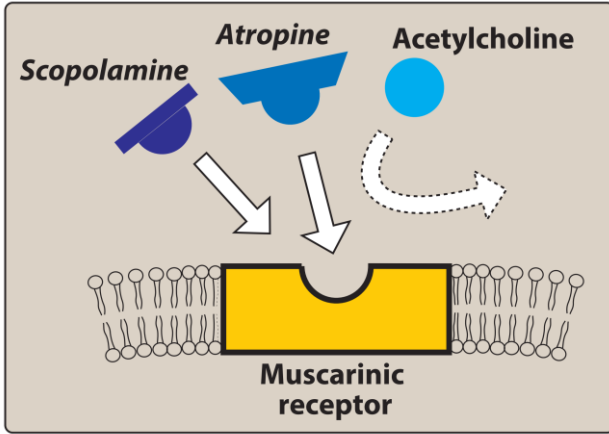
¹ في المحاضرة التالية ستوسع بالحديث عن الجهاز الودي، كلمحة صغيرة: عادةً الناقل العصبي الودي في الألياف بعد العقدية هو النورأدرنالين، ولكن هنالك استثناءات إذ يكون الناقل العصبي الودي في الألياف بعد العقدية هو الأسيتيل كولين ومن أمثلة هذه الاستثناءات هي العصبونات الودية التي تعصب الغدد العرقية واللعابية.

معاكسات المستقبلات الموسكارينية Antimuscarinic drugs

أهم المركبات المتوفرة (سندرسهم بالتفصيل): الأتروبين Atropine، السكوبولامين Scopolamine، الإبراتروبيم Ipratropium، التروبيكاميد Tropicamide، السايكلوبينتولات Cyclopentolate.

- **MS Ben**, who has a **mouse catcher**, loves **cycling** and seeing magician shows where the magician says **ibra** kidabra to turn the **telescope** into a **tropical camel**.
- MS Ben = Atropine, mouse catcher = Antimuscarinic, cycling = Cyclopentolate, ibra = Ipratropium, telescope = Scopolamine, tropical camel = Tropicamide.

الأتروبين Atropine



صورة توضح آلية عمل الأتروبين

✍ يتميز الأتروبين **بألفة عالية تجاه المستقبلات**

الموسكارينية حيث يقوم بحصرها بشكل تنافسي

ويمنع تأثيرات الأسيتيل كولين عليها (أي يشغل المستقبل بطريقة سلبية دون أن يعطي أية تأثيرات فهو يمنع فقط ظهور تأثيرات الأسيتيل كولين).

✍ استعمال الأتروبين قد يكون جهازياً أو موضعياً.

✍ يؤثر الأتروبين **مركزياً ومحيطياً** (تأثيراته المركزية

قليلة باعتبار وجود الحاجز الدماغي الدموي).

✍ تستمر تأثيراته العامة حوالي **4 ساعات**، باستثناء تطبيق الدواء **موضعياً في العين** حيث يمكن

أن يستمر التأثير **لأيام**، لذلك تُستخدم مركبات أخرى ذات تأثير قصير الأمد عوضاً عنه.

تأثيرات الأتروبين

التأثيرات العينية للأتروبين Atropine:

✓ يحصر الأتروبين Atropine كل التأثيرات الكولينرجية على العين مؤدياً إلى:

- توسع حدقة Mydriasis مستمر.
- عدم الاستجابة للضوء.



■ شلل المطابقة Cycloplegia مما يعيق الرؤية عن قرب.

- ✓ عند مرضى **الزرق مُغلق الزاوية** قد **يرفع الأتروبين الضغط داخل العين** بشكل خطير.
- ✓ بما أن تأثير الأتروبين مديد على العين، يُفضل استعمال المضادات الموسكارينية ذات التأثير الأقصر مثل **التروبيكاميد Tropicamide** أو مشابهه للمستقبلات الأدرنجية مثل **الفينيل إيفرين Phenylephrine** لإحداث توسع الدقة في الفحوص العينية.
- ✓ في الوقت الحاضر لم يعد الأتروبين يُستعمل كموسع للحدقة بسبب تأثيره المديد على العين.

التأثيرات المعوية المعوية للأتروبين:

- ☞ بما أن الأستيل كولين يقوم بزيادة الحركات الحوية والمقوية للألياف العضلية الملساء، فإن معاكساته تُستخدم لإنقاص هذه الحركات، حيث يمكن استعمال الأتروبين Atropine **كمضاد تشنج Antispasmodic** لإنقاص الحركية في الأنبوب الهضمي.
- ☞ قد يكون **الأتروبين Atropine والسكوبولامين Scopolamine** أقوى مضادات التشنج المعروفة في هذا المجال.
- ☞ **لا يؤثر** الأتروبين Atropine **على الإفراز الحمضي المعدي** وبالتالي لا يفيد في شفاء القرحة الهضمية Peptic ulcers.
- ☞ بينما ينقص **البيرنزيبين Pirenzepine** (حاصر مسكاريني M1) الإفراز الحمضي المعدي بجرعات اعتيادية، هذه الجرعات الاعتيادية من البيرنزيبين لا تُعكس الأستيل كولين Acetylcholine في الأجهزة الأخرى، لذلك يُستعمل البيرنزيبين **لعلاج القرحة الهضمية** بالمشاركة مع الأدوية النوعية (مثبطات مضخة البروتون ومضادات الهيستامين H2).

تأثير الأتروبين في الجهاز البولي:

- ☞ يُستعمل الأتروبين Atropine **لإنقاص الحركية المفرطة** في المثانة Bladder.
- ☞ يُستعمل نادراً في معالجة التبول اللاإرادي Enuresis عند الأطفال، لكن المنبهات الأدرنجية ألفا قد تكون أكثر فعالية.

تأثيرات الأتروبين القلبية الوعائية:

- ❖ **لا يؤثر** الأتروبين **على الضغط الشرياني**، لكن في الجرعات السميّة يُوسع الأوعية الجلدية.

❖ تختلف تأثيرات الأتروبين على الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular system حسب

الجرعة:

❖ بجرعات منخفضة يكون التأثير المسيطر هو بطء القلب Bradycardia والسبب:

- هناك مستقبلات M1 في العصبونات قبل المشبكية، دورها هو تنظيم الفعالية الكولينرجية، أي عندما يرتبط الأستيل كولين بها تثبط إفراز الأستيل كولين.
- الأتروبين يحصر المستقبلات الموسكارينية M1 في العصبونات المثبطة قبل المشبكية، وبالتالي يسمح بزيادة تحرر الأستيل كولين Acetylcholine.

❖ بجرعات أكبر، يحصر الأتروبين Atropine

المستقبلات الموسكارينية M2 في العقدة الجيبية الأذينية Sinoatrial node،

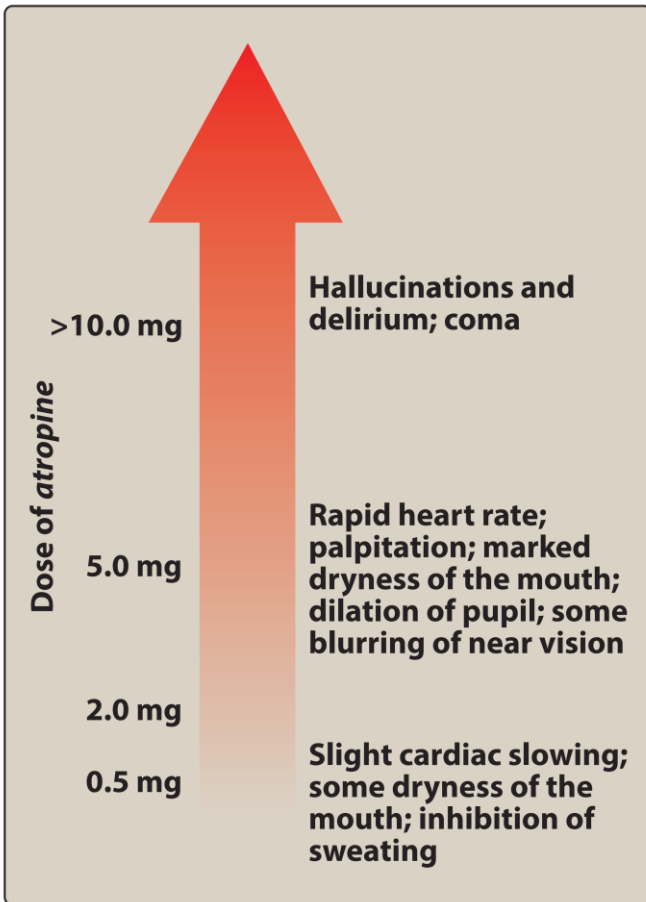
ويزداد نظم القلب Heart rate بشكل

خفيف نتيجةً لمنع تأثيرات الأستيل كولين

(يتطلب هذا التأثير 1 ملغ على الأقل من

الأتروبين وهي أكبر من الجرعة الاعتيادية).

صورة توضح تأثيرات الأتروبين حسب الجرعة.



تأثيرات الأتروبين على المفرزات:

يثبط الأتروبين Atropine كل من:

- الغدد اللعابية Salivary glands ⇐ جفاف الفم.
- الغدد العرقية Sweat glands ⇐ قد يحدث ارتفاع حرارة.
- الغدد الدمعية lacrimal glands.



أوفر فيو لتأثيرات الأتروبين * _ *

على العين	المعدية المعوية	على الجهاز البولي	القلبية الوعائية	على المفرزات
توسع حدقة مستمر. عدم الاستجابة للضوء. شلل المطابقة. تأثيره مديد، لذا يفضل استخدام مضادات مسكارينية أخرى.	يستخدم لإنقاص الحركات الحوية، أي كمضاد تشنج. لا يؤثر على الإفراز الحمضي المعدي.	ينقص الحركية المفرطة في المثانة. يُستعمل نادراً في معالجة التبول اللاإرادي عند الأطفال.	لا يؤثر على الضغط الشرياني. بجرعات منخفضة يسبب بقاء القلب. بجرعات أكبر يزيد نظم القلب.	يثبط كل من: الغدد اللعابية جفاف الفم. الغدد العرقية قد يحدث ارتفاع حرارة. الغدد الدمعية.

الاستعمالات السريرية للأتروبين Therapeutic uses of Atropine

1. **مضاد تشنج Antispasmodic** لإرخاء العضلات الملساء في الأنبوب الهضمي والمثانة.
2. **معالجة التسممات Intoxications** بمشابهات الأستيل كولين (المبيدات الحشرية المثبطة للكولين إستراز، أو بعض الفطور التي تعطي تأثيرات مشابهة للأستيل كولين) حيث نحتاج إلى جرعات كبيرة بالطرق الخلالية (عن طريق الوريد خاصة) ولفترات طويلة.
3. يحصر الأتروبين أيضاً **التأثيرات الزائدة للأستيل كولين Acetylcholine** الناجمة عن استعمال **مثبطات الكولين إستراز** مثل الفيزوستغمين Physostigmine.
وبالعكس عند زيادة الأتروبين فإننا نستخدم مثبطات الكولين إستراز لزيادة تركيز الأستيل كولين ومنافسته للأتروبين على المستقبلات.
4. يطبق الأتروبين Atropine (سابقاً) **موضعياً في العين** لإحداث توسع الحدقة وشلل المطابقة في فحص العين، لكن تأثيره المديد (7-14 يوماً) دفع لتفضيل استخدام مضادات موسكارينية أقصر تأثيراً مثل **التروبيكاميد Tropicamide** (6-24 ساعة)، أو مشابه للمستقبلات الأدرنجية ألفا مثل **الفينيل إيفرين Phenylephrine**.

5. يُستعمل الأتروبين أحياناً أثناء التداخلات الجراحية للمساعدة في التخدير من أجل **تشبيط** **المفرزات في الطرق التنفسية قبل الجراحة.**

الحرائك الدوائية والتأثيرات غير المرغوبة للأتروبين

✎ يُمتص بشكل جيد عن **طريق الفم ويُستقلب جزئياً في الكبد.**

✎ يُطرح بصورة رئيسية عن طريق **البول** وعمره النصفى حوالي **4 ساعات.**

✎ التأثيرات غير المرغوبة للأتروبين تشمل (حسب الجرعة):

1. جفاف الفم. 2. اضطراب الرؤية Blurred vision.

3. تسرع قلب Tachycardia.

4. إمساك.

✎ تشمل التأثيرات الجانبية على **الجهاز العصبي المركزي:**

✎ عدم راحة Restlessness.

✎ تخليط Confusion وهلوسات Hallucinations.

✎ هذيان Delirium يمكن أن يتطور لاكتئاب

.Depression

✎ وهط² Collapse وعائي وتنفسي والموت.

التأثيرات غير المرغوبة الشائعة الملاحظة بالمعاكسات الكولينرجية (تغيم الرؤية، تخليط ذهني، توسع حدقي، إمساك).

ملاحظات:

✎ يمكن استعمال جرعات صغيرة من **مثبطات الكولين إستيراز Cholinesterase** مثل

الفيزوستيغمين Physostigmine لمعاكسة التأثيرات السمية للأتروبين Atropine.

✎ **مضادات استطباب الأتروبين:** الزرق Glaucoma، ضخامة البروستات³.

✎ الأطفال **أكثر حساسية** تجاه تأثيرات الأتروبين Atropine، خاصة الزيادة السريعة في حرارة

الجسم التي قد تكون خطيرة بسبب تشبيط إفرازات الغدد العرقية.

² للاطلاع: Collapse: هو تغير نمط أو فشل آلية عمل عضو ما، مثلاً وهط وعائي هو عدم قدرة الجهاز الوعائي على تغذية الجسم بالشكل المطلوب.

³ للاطلاع (ستمر الفكرة عدة مرات مستقبلاً): نتذكر أن البروستات عبارة عن غدة عند الذكر تحيط بجزء من الإحليل، هذه الغدة تحوي على نسيج عضلي أيضاً، تُعصب هذه الغدة بألياف عصبية ودية وأخرى نظيرة ودية. التنبيه الودي يُقلص النسيج العضلي في البروستات. عند ضخامة البروستات فإنها تضغط على الإحليل (بسبب كبر حجمها وتقلص عضلاتها مسببة زيادة في الضغط) مسببة صعوبة ببول لدى المريض وفي هذا الحالة يجب حصر الودي للرخاء النسيج العضلي وتخفف الحالة المرضية، ويُمنع إعطاء حاصرات نظير ودي كالأتروبين في هذه الحالات كي لا تبقى تأثيرات الودي المُقبضة لعضلات البروستات بلا معاكسة.

التروبيكاميد Tropicamide والسايكلوبينتولات Cyclopentolate

❖ يُستعمل هذان المركبان **كقطرات عينية** في نفس حالات استعمال الأتروبين Atropine (توسيع الحدقة Mydriasis وإحداث شلل في المطابقة Cycloplegia).

❖ مدة تأثير هذين المركبين أقصر من الأتروبين Atropine:

↩ **6 ساعات** بالنسبة للتروبيكاميد Tropicamide.

↩ **24 ساعة** بالنسبة للسايكلوبينتولات Cyclopentolate.



السكوبولامين Scopolamine

★ يحصر **المستقبلات الموسكارينية** بشكل تنافسي ويؤدي لتأثيرات محيطية مشابهة لتأثيرات الأتروبين.

★ ميزته: يمتلك السكوبولامين Scopolamine **تأثيراً مركزياً أكبر** لقدرته على عبور الحاجز

الدماغي الدموي، **ومدة تأثير أطول** بالمقارنة مع الأتروبين.

★ الاستعمالات السريرية محدودة وتقتصر على:

1. الوقاية من **داء السفر أو الحركة Motion sickness**.⁴

2. تشنجات الأنبوب الهضمي.

3. المساعدة في التخدير للاستفادة من تأثيره على الذاكرة القريبة⁵ Amnesic action.

★ الحرائك الدوائية والتأثيرات غير المرغوبة مشابهة للأتروبين Atropine.



- **Telescope** can make you see places you have never **dreamed travel** to and eat there delicious food which can **clam down your stomach**.

⁴ للاطلاع: داء الحركة أو داء السفر أو دوار الحركة ببساطة هو حدوث تضارب بين المعلومات التي تصل للمخ من العين والمعلومات التي تطله من الجهاز الدهليزي، أبرز أعراضه هو الغثيان وعدم تلاشي الغثيان بعد الإقياء، لم يتم تحديد إمرضيته بدقة، حوالي ثلثي البشر معرضين لداء الحركة في ظروف معينة (مثل قراءة كتاب ما وأنت في سيارة متحركة "الجهاز الدهليزي يرسل معلومات للمخ بأن الجسم يتحرك ولكن العينين مثبتتين على الكتاب فترسل معلومات للمخ بأن الجسم ثابت!"). من الأدوية الفعالة لمعالجة داء الحركة هو السكوبولامين، لمزيد من المعلومات: <http://cutt.us/mrWZS> أو مقالة ويكيبيديا <https://www.youtube.com/watch?v=gKhE3CMz7Sk>

⁵ للاطلاع: يعمل على حصر الذاكرة القريبة.

- Telescope = Scopolamine, dream = anesthesia, travel = Motion sickness, clam down your stomach = Antispasmodic.

الإبراتروبيوم Ipratropium

✓ يُستعمل في **معالجة الربو القصبي Asthma** عند المرضى الذين لا يستطيعون تناول

مشابهات القدرة الأدرنجية Adrenergic agonists.

لـ يُستفاد منه **كموسع للقصبات** حيث يعاكس تأثير الأستيل

كولين المُشَنِّج للقصبات على مستوى المستقبلات M3.

لـ يمكن أيضاً استعماله عند المرضى الذين لديهم مضادات

استطباب لمنبهات β_2 ، أو يمكن إدخاله مع منبهات β_2

لزيادة التأثير الموسع للقصبات.

✓ يفيد الـ Ipratropium أيضاً في تدبير **الداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD**.

✓ يُعطى عن طريق **الاستنشاق Inhalation**.



- When the magician says ibra kadabra your Asthma will heal.
- Ibra = Ipratropium Asthma = Asthma

Overview of Antimuscarinic drugs

الدواء	استعمالاته السريرية
الأتروبيين Atropine	مُضاد تشنج لإرخاء العضلات الملساء في الأنبوب الهضمي والمثانة.
	معالجة التسممات بمشابهات الأستيل كولين.
	يُحصر التأثيرات الزائدة للأستيل كولين.
	يطبق سابقاً موضعياً في العين لإحداث توسع الحدقة وشلل المطابقة في فحص العين.
	يُستعمل أحياناً أثناء التداخلات الجراحية للمساعدة في التخدير من أجل تثبيط المفرزات في الطرق التنفسية قبل الجراحة.

<p>🔥 تأثيرهما: توسيع الحذقة وإحداث شلل في المطابقة.</p> <p>🔥 مدة تأثير هذين المركبين أقصر من الأتروبين:</p> <p>🔥 6 ساعات بالنسبة للأتروبين.</p> <p>🔥 24 ساعة بالنسبة للأتروبين.</p>	<p>الأتروبين</p> <p>Tropicamide</p> <p>والسايكلوبنتولات</p> <p>Cyclopentolate</p>
<p>🔥 الوقاية من داء السفر أو الحركة Motion sickness.</p> <p>🔥 تشنجات الأنبوب الهضمي.</p> <p>🔥 المساعدة في التخدير للاستفادة من تأثيره على الذاكرة القريبة.</p>	<p>السكوبولامين</p> <p>Scopolamine</p>
<p>🔥 يستعمل في معالجة الربو القصبي.</p> <p>🔥 يستفاد منه كموسع للقصبات حيث يعاكس تأثير الأستيل كولين</p> <p>المُشَنج للقصبات على مستوى المستقبلات M3.</p> <p>🔥 تدبير الداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD.</p>	<p>الإيبراتروبيوم</p> <p>Ipratropium</p>

فيديوهات:

🔥 فيديو كابلان: Pharm01_Raymon_Sec02_Ch02c_Muscarinic_RecepAntagonists

🔥 فيديو السكتشي (مفيد جداً):

<https://t.me/sketchypharma/6>



نتقل للحديث عن النوع الثاني من المعاكسات الكولينرجية، وهو شلالات العقد....

ثانياً: شلالات العقد Ganglionic blockers

- ❖ تؤثر بشكل نوعي Specific على المستقبلات النيكوتينية Nicotinic R للعقد الذاتية
- الودية Sympathetic ونظيرة الودية Parasympathetic، فتلغي كل التأثيرات الذاتية التي تحدث عبر الألياف بعد العقدة.
- ❖ بعض هذه الأدوية تحصر أيضاً بعض القنوات الشاردية Ion channels المرافقة لمستقبلات العقد الذاتية⁶.

⁶ كما ذكرنا سابقاً فإن المعاكسات الكولينرجية ترتبط مع المستقبلات وبالتالي تمنع ارتباط الأستيل كولين، ولكن في بعض الحالات تتوضع المعاكسات ضمن القنوات الشاردية المرافقة للعقد فتحصرها، وفي هذه الحالة حتى لو أزيح المعاكس عن المستقبل فإن القناة تبقى مغلقة ولا يستطيع الأستيل كولين تنبيهها عند ارتباطه مع المستقبل.

- ❖ لا تبدي هذه الأدوية اصطفائية Selectivity تجاه العقد الودية أو نظيرة الودية وهي غير فعالة كمعاكسات عصبية عضلية Neuromuscular Antagonists.
- ❖ تحصر هذه الأدوية إذاً الناتج الكامل للجهاز العصبي الذاتي بمستوى المستقبلات النيكوتينية.
- ❖ تكون هذه الأدوية (باستثناء النيكوتين Nicotine) عبارة عن معاكسات تنافسية غير مزيلة للاستقطاب Non-depolarizing competitive antagonists.
- ❖ لم تعد تستعمل شالات العقد سريرياً نظراً لعدم اصطفائيتها (إذ لا يمكن التنبأ بالاستجابة) ويقتصر استعمالها على الدراسات التجريبية.

أولاً: النيكوتين Nicotine⁷



- ✓ أحد مكونات التبغ ويُعتبر من السموم التي تحدث تأثيرات غير مرغوبة.
- ✓ يقتصر استعماله السريري على مساعدة المدخنين للإقلاع عن التدخين حيث يوجد له أشكال صيدلانية مختلفة (patches, lozenges, gums...).
- ✓ تعتمد تأثيرات النيكوتين على الجرعة:

- بالجرعات الصغيرة: يكون للنيكوتين تأثيرات منبهة معقدة وناجمة عن التأثير على العقد الودية (زيادة الضغط الشرياني BP، زيادة ضربات القلب HR) و نظيرة الودية (زيادة الحركات الحوية Peristasis، زيادة المفرزات Secretions).
- بالجرعات الكبيرة: النيكوتين يخفض الضغط الشرياني BP (blood pressure) بسبب حصر العقد الذاتية وتتوقف الفعالية في عضلات الأنبوب الهضمي والمثانة.
- بجرعات المعتدلة: يزيل النيكوتين استقطاب العقد الذاتية مؤدياً في البداية إلى حدوث تنبيه ويتلو ذلك شلل كامل للعقد.

ثانياً: الميكاميلامين Mecamylamine

- ✓ يسبب حصراً تنافسياً للمستقبلات النيكوتينية في العقد الودية⁸.
- ✓ يُمتص بشكل جيد بعد الإعطاء الفموي.
- ✓ مدة تأثيره حوالي 10 ساعات بعد جرعة وحيدة.

⁷ يمكن الاستفادة ومراجعة المعلومات المتعلقة بالنيكوتين من المحاضرة السابقة.

⁸ ذُكرت بالسلايدات (العقد الودية) بينما لم تُحدد المراجع نوعية العقد واكتفت بـ(العقد الذاتية)، وبعض المراجع لم تذكر هذا الدواء أبداً نظراً لعدم أهميته سريرياً.

✓ يُستعمل الميكاميلامين Mecamylamine بصورة رئيسية لخفض الضغط الشرياني في الحالات الإسعافية.

✓ في الوقت الحالي يوجد مركبات أفضل من حيث الفعالية والسلامة لذلك ليس له استعمالات في الوقت الحاضر.

- When you walk 1 mile in the forest all your tensions will be decreased.
- Mile = Mecamylamine tensions will be decreased = decrease BP.

Overview of Ganglionic blockers

الميكاميلامين Mecamylamine	النيكوتين Nicotine
يُستعمل لخفض الضغط الشرياني في الحالات الإسعافية.	استعماله السريري الوحيد هو مساعدة المدخنين للإقلاع عن التدخين حيث يوجد له أشكال صيدلانية مختلفة.
يسبب حصراً تنافسياً للمستقبلات النيكوتينية في العقد الودية.	<p>بالجرعات الصغيرة: تأثيرات منبهة.</p> <p>بالجرعات الكبيرة: تأثيرات مثبطة.</p> <p>بجرعات المعتدلة: يزيل استقطاب العقد الذاتية مؤدياً في البداية إلى حدوث تنبيه ويتلو ذلك شلل كامل للعقد.</p>

نتنقل للحديث عن النوع الثالث من المعاكسات الكولينرجية، وهو حالات الكولين العصبية....

ثالثاً: حالات الكولين العصبية العضلية (شالات العضلات)

Neuromuscular blocking agents

🔸 تحصر هذه الأدوية النقل الكولينرجي Cholinergic transmission بين النهايات العصبية المحركة والمستقبلات النيكوتينية Nicotinic R في اللوحة الانتهازية العصبية العضلية للعضلات الهيكلية Skeletal muscles، أي تمنع تأثير الأستيل كولين على الوصل العصبي العضلي وبالتالي منع حدوث التقلص مما يؤدي إلى حدوث ارتخاء عضلي.

كما تعتبر المعاكسات العصبية العضلية عبارة عن **مضاهئات بنوية Analogues** للأستيل كولين Acetylcholine وهي تتصرف ك:

■ **معاكسات Antagonists** (نمط غير مزيل للاستقطاب Non-depolarizing): تعمل كمعاكسات تنافسية ليس لها تأثير على زوال الاستقطاب فهي فقط تشغل المستقبل بطريقة تمنع فيها ارتباطه مع الأستيل كولين.

■ **مشابهات Agonists** (نمط مزيل للاستقطاب Depolarizing): ترتبط بمستوى المستقبلات النيكوتينية في اللوحة المحركة الانتهازية بشكل مشابه لارتباط الأستيل كولين وتنبه المستقبلات مؤديةً في البداية إلى زوال استقطاب وحدوث تقلص عضلي، ولكنها في النهاية تؤدي لحدوث ارتخاء عضلي (نفهم السبب ونفصل أكثر لاحقاً).

كما تفيد هذه الأدوية في التخدير أثناء الجراحة **لأحداث الارتخاء العضلي Muscle relaxation** وتسهيل **التنبيب Intubation**.

ملاحظة:

خلافًا لحالات الكولين العصبية العضلية التي تمارس تأثيرها على مستوى اللوحة المحركة، توجد مجموعة ثانية من المرخيات العضلية Muscle relaxants (**المرخيات العضلية المركزية**) تستعمل للسيطرة على **توتر العضلة التشنجي Spastic muscle tone**، تشمل هذه الأدوية:

👉 **الديازيبام Diazepam**: يرتبط بمستقبلات GABA، يُستعمل لعلاج تشنجات العضلات الهيكلية.

👉 **دانترولين Dantrolene**: يؤثر مباشرةً على العضلة عن طريق التداخل بتحرر الكالسيوم من الشبكة الساركوبلاسمية Sarcoplasmic reticulum، مما يؤدي إلى منع زيادة تراكيز الكالسيوم ومنع حدوث التقلص العضلي.

👉 **الباكوفين Baclofen**: من المحتمل أن يؤثر على مستقبلات الـ GABA.

- When you hear a voice like "**BOOM**", run immediately and **don't** turn **back**.
- BOOM = diazepam, don't = dantrolene, back = backlofen.



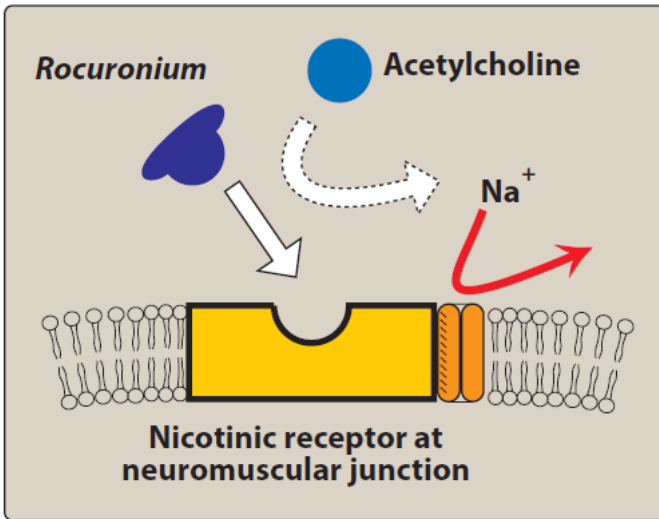
أولاً: الحاصرات التنافسية غير المزيلة للاستقطاب

Non-depolarizing competitive blockers

- أول الأدوية القادرة على حصر المستقبلات ما بعد المشابك في اللوحة المحركة الانتهازية **هو الكورار Curare** الذي كان يُستعمل من قبل الصيادين في الأمازون لشل الفريسة.
- تم تنقية **التوبوكورارين Tubocurarine** وإدخاله في الممارسة السريرية منذ أربعينيات القرن الماضي وهو الدواء التقليدي Prototype في هذه المجموعة لكن تم استبداله بشكل كبير بأدوية أخرى بسبب تأثيراته الجانبية.
- سمحت الحاصرات العصبية العضلية **بزيادة الأمان Safety** في التخدير حيث **أنقست جرعة المخدرات المطلوبة** لإحداث الارتخاء العضلي، وبالتالي **استعادة المريض لوعي Recovery** بشكل سريع بعد التداخل الجراحي⁹.
- الجرعات الكبيرة من المخدرات يمكن أن تحدث **تثبيطاً قليلاً وتنفسياً** الأمر الذي يزيد الزمن اللازم للصدو بعد الجراحة.

آلية تأثير الحاصرات غير المزيلة للاستقطاب

بجرعات صغيرة:



- تتداخل الحاصرات العصبية العضلية غير المزيلة للاستقطاب مع **المستقبلات النيكوتينية** لمنع ارتباط الأستيل كولين بالمستقبلات، وبالتالي **تمنع (الحاصرات) زوال الاستقطاب** في غشاء الخلية العضلية **وتثبط التقلص العضلي**.
- تتنافس هذه الأدوية مع الأستيل كولين على المستقبلات من دون تنبيهها لذلك تدعى **حاصرات تنافسية Competitive**.

صورة توضح آلية عمل الحاصرات التنافسية غير المزيلة للاستقطاب، Rocuronium هو مثال عن الحاصرات غير المزيلة للاستقطاب.

⁹ رداً على أحد أسئلة الطلاب، معظم (وليس كل) المدخنين يحتاجون جرعة أكبر من المخدرات بسبب نقص حساسية المستقبلات لديهم، ولكن ذلك يعتمد على مدة تدخين المريض وكثافة التدخين.

- يمكن التغلب على تأثير هذه الحاصرات بزيادة تركيز الأستيل كولين في المسافة المشبكية (مثلاً باستعمال مثبطات الكولين إستيراز Cholinesterase كالنيوستاغمين Neostigmine) ويستعمل أطباء التخدير هذه الاستراتيجية لإنقاص مدة تأثير الحاصرات العصبية العضلية.

بجرعات كبيرة:

تحصر هذه الأدوية القنوات الشاردية lon channels في اللوحة الانتهازية End plate مما يُضعف النقل العصبي العضلي ويُنقص قدرة مثبطات الكولين إستيراز Cholinesterase على عكس تأثيرات الحاصرات العصبية العضلية.

تأثيرات الحاصرات غير المزالة للاستقطاب

❖ تختلف استجابة العضلات تجاه الحاصرات العصبية العضلية التنافسية حيث:

- يحدث الشلل أولاً في العضلات الصغيرة للوجه والعين وتليها الأصابع.
- يحدث الشلل بعد ذلك في عضلات الأطراف والجذع والرقبة.
- يتلو ذلك حدوث شلل في العضلات بين الأضلاع Intercostal وأخيراً يحدث في عضلة الحجاب الحاجز Diaphragm.

❖ يمكن لبعض هذه الأدوية (Tubocurarine, mivacurium, atracurium..) التي تحرر الهيستامين أن تسبب:

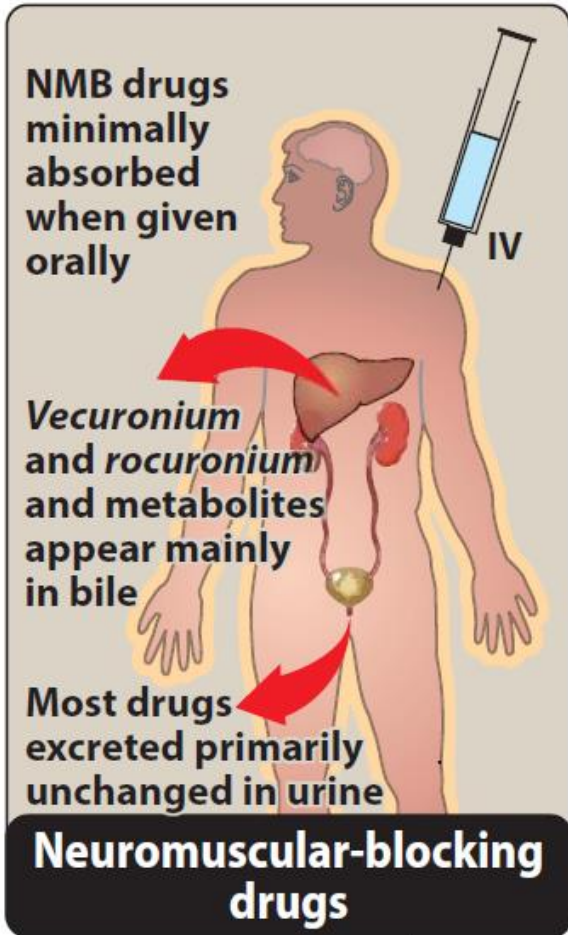
- هبوط في الضغط الشرياني BP.
- توهج Flushing نتيجة توسع الأوعية.
- تضييق قصبي Bronchoconstriction.

استعمالات الحاصرات غير المزالة للاستقطاب

تستعمل هذه الأدوية كمواد مساعدة في التخدير أثناء التداخلات الجراحية بهدف إرخاء العضلات الهيكلية وتسهيل عملية التنبيب Intubation.

- Because of your curiosity today you are tired, take a nap and relax.
- Curiosity = Curare relax = relaxation of muscles

الحرائك الدوائية للحاصرات غير المزيله للاستقطاب



✍️ تعطى جميع الحاصرات العصبية العضلية بالطريق الوريدي لأن امتصاصها الفموي ضعيف.

✍️ لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي BBB.

✍️ تطرح غالباً دون تبدل في البول Urine أو الصفراء Bile.

✍️ تخضع الستيروئيدات الأمينية Aminosteroids

(Vecuronium, rocuronium) منها لعملية نزع

الأسئلة Decacetylation في الكبد وتطرح في

الصفراء.

✍️ يعتمد اختيار الحاصرات العصبية العضلية على:

▪ سرعة إحداث Onset الارتخاء العضلي.

▪ مدة Duration هذه الارتخاء.

الصورة المجاورة وضع طريقة إعطاء الحاصرات غير المزيله للاستقطاب وطرق إطراحها.

✍️ لم يعد الـ Tubocuraine يُستعمل سريراً لتوفير مستحضرات جديدة ذات تأثيرات نوعية اصطفاية سريعة الظهور والذوال وهي أقل إحداثاً للشلل العضلي من الـ Curare وأقل تحريراً للهيستامين.

يبين الجدول التالي مجموعة من مركبات الكورار التي عرضها الدكتور خلال المحاضرة:

الاسم العلمي		
Vecuronium	Pancuronium	Pipecuronium
Mivacurium	Rocuronium	Metocurine

التداخلات الدوائية للحاصرات غير المزيله للاستقطاب

A. يمكن لمثبطات الكولين إستيراز Cholinesterase (Neostigmine, physostigmine) أن

تتغلب على تأثيرات الحاصرات غير المزيله للاستقطاب.

لكنها (مثبطات الكولين إستيراز) يمكن أن تحدث بجرعات كبيرة تنشيطاً لزوال الاستقطاب نتيجة التراكيز العالية للأستيل كولين في غشاء اللوحة الانتهازية.

تكون مثبطات الكولين إستيراز Cholinesterase **أقل فعالية** في حال **دخول الحاصرات العصبية العضلية إلى القناة الشاردية**.

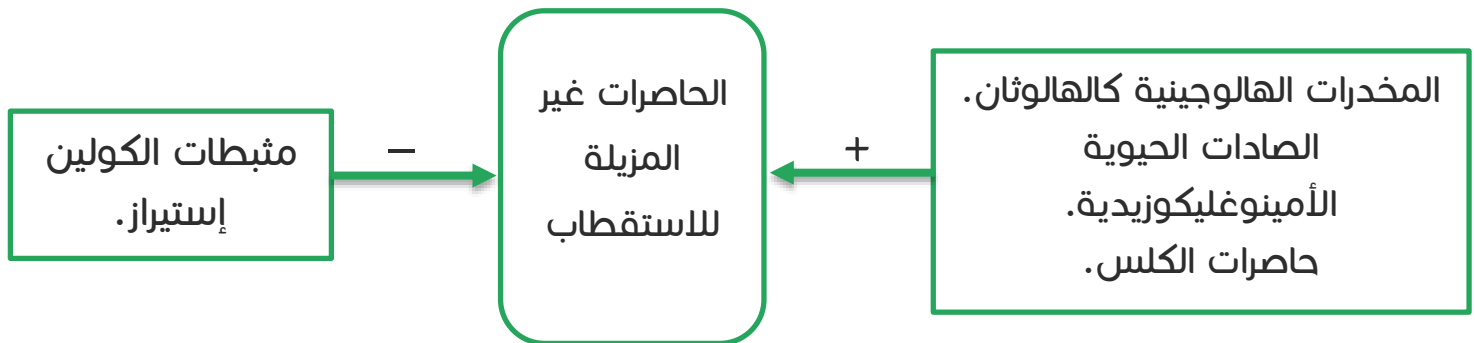
B. تعزز **المخدرات الهالوجينية كالهالوثان Halothane** فعالية الحاصرات العصبية العضلية (إذ تزيد حساسية الوصل العصبي العضلي تجاه الحاصرات التنافسية).

لذلك يجب تقليل الجرعة من الحاصرات العصبية العضلية في حال وجود المخدرات الهالوجينية لمنع حدوث التأثيرات غير المرغوبة.

C. تثبط الصادات الحيوية **الأمينوغليكوزيدية Aminoglycosides** (الجتناميسين

Gentamicine، التوبراماميسين tobramycin) تحرر الأستيل كولين بالتنافس مع قنوات الكالسيوم، وبالتالي زيادة التأثير الدوائي لمركبات الكورار.

D. يمكن **لحاصرات الكلس Calcium channel blocker** أن **تزيد** من فعالية جميع المعاكسات العصبية العضلية، مما يؤدي إلى زيادة الارتخاء العضلي.



ثانياً: الحاصرات المزيلة للاستقطاب

Depolarizing Blockers

آلية تأثيرها (سنتحدث دوماً عن مثال السكسونيل كولين)

يرتبط الحاصر العصبي العضلي المزيل للاستقطاب **السكسونيل كولين Succinylcholine** بالمستقبلات النيكوتينية ويعمل كالأستيل كولين على **نزع الاستقطاب** (فتح قنوات الصوديوم ودخول شوارد الكالسيوم) في الوصل العصبي العضلي **وتحرر شوارد الكالسيوم** (من مخازنه في الخلية) وبالتالي حدوث **التقلص العضلي**.

↩ ولكن بخلاف الأستيل كولين الذي يتخرب بسرعة بالكولين إستيراز Cholinesterase، فإن

السكسونيل كولين Succinylcholine يستمر بتراكيز عالية في المشبك.

↩ حيث يبقى مرتبطاً بالمستقبلات **لفترة طويلة** نسبياً محدثاً تنبيه مستمر للمستقبل.

↩ فالسكسونيل كولين لا يتأثر بالإنزيمات الموجودة بالمشبك بل هو بحاجة للانتقال إلى الدوران كي يتم تخريبه بواسطة إنزيمات الكولين إستيراز الموجودة بالبلازما.

تعتمد مدة تأثير الـ Succinylcholine على:

(a) **انتشار الدواء Diffusion** (انتقاله من المسافة

المشبكية وعبره إلى الدوران الدموي).

(b) **الحلقة** بواسطة إنزيمات الكولين إستيراز البلازمية.

مراحل عمل السكسونيل كولين:

الطور الأول:

↩ يسبب الدواء المزيل للاستقطاب أولاً فتح قنوات

الصوديوم المترافقة مع المستقبلات النيكوتينية.

↩ مما يؤدي إلى زوال استقطاب المستقبل (الطور ا)

وزيادة شوارد الكالسيوم (في الخلية) مؤدياً إلى ارتجاج

عابر في العضلة Twitching (تحرزات عضلية

Fasciculation) "شاهد الفيديو آخر الفقرة".

الطور الثاني:

↩ استمرار ارتباط الدواء المزيل للاستقطاب بالمستقبل

يجعله **غير قادر** على **نقل تنبيهات إضافية** للحاصر

العصبي العضلي المزيل للاستقطاب.

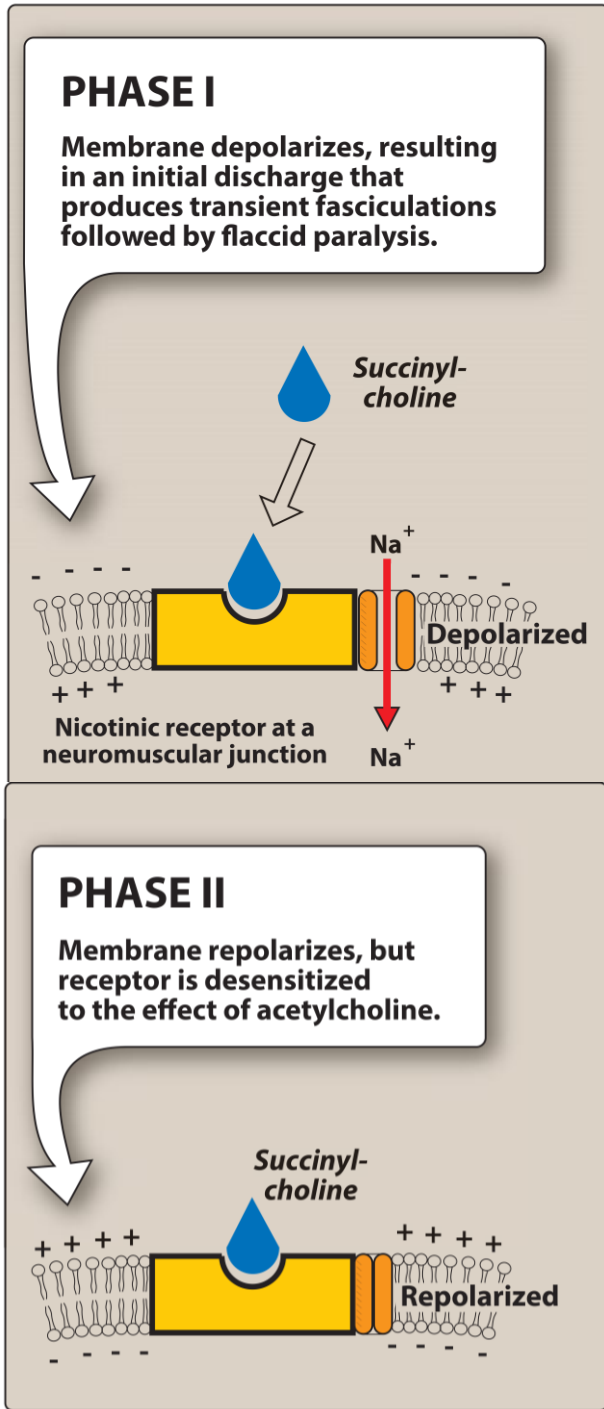
↩ مع مرور الوقت، يفسح زوال الاستقطاب المستمر

المجال **لإعادة استقطاب تدريجي مع إغلاق قنوات**

الصوديوم أو حصرها ويؤدي هذا إلى مقاومة لزوال

الاستقطاب (الطور II) وحدث **شلل رخو** (ارتخائي)

Flaccid paralysis.



صورة توضح طورَي عمل
السكسونيل كولين.

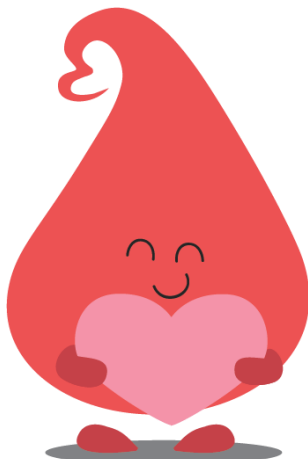
تأثيرات السكسونيل كولين Succinylcholine

- ✍ إن تسلسل حدوث الشلل قد يكون مختلفاً قليلاً عن الحاصرات التنافسية لكن العضلات التنفسية هي التي تشل في المرحلة الأخيرة وخاصةً عضلة الحجاب الحاجز.
- ✍ يُحدث السكسونيل كولين Succinylcholine في البدء تَحْزَمَات عَضَلِيَّة Fasciculation قصيرة الأمد، تتبّع خلال دقائق يشلل عضلي Paralysis.
- ✍ لا يحصر العقد الذاتية إلا بجرعات كبيرة لكنه يزيد تحرر الهبستامين.
- ✍ مدة تأثير السكسونيل كولين Succinylcholine عادةً قصيرة جداً¹⁰ (2-6 دقائق) لأنه يتخرب بسرعة بالكولين إستيراز Cholinesterase البلاسمية.
- ✍ على أية حال فإن السكسونيل كولين الذي يدخل إلى الوصل العصبي العضلي لا يُستقلب بالكولين إستيراز Cholinesterase الأمر الذي يسمح للدواء بالارتباط بالمستقبلات النيكوتينية وبالتالي فإن عود التوزع إلى البلازما ضروري لاستقلاب الدواء (كما ذكرنا يستمر التأثير لعدة دقائق فقط).

الاستعمالات السريرية للسكسونيل كولين Succinylcholine

1. يتميز السكسونيل كولين ببدء تأثير Onest سريع ومدة تأثير قصيرة لذلك فهو يُستعمل عند الحاجة إلى تنبيب رغامي سريع في طور بدء التخدير Induction (التأثير السريع يكون أساسياً إذا كان علينا أن نتجنب استنشاق محتويات المعدة أثناء التنبيب Intubation)¹¹.
2. يستعمل أيضاً في معالجة الاختلاجات الناجمة عن الصدمة الكهربائية.

- Sometimes Success is like a flash of light rapid and short.
- Success = Succinylcholine, flash of light = electric shock.



¹⁰ نسيباً

¹¹ وذلك في الحالات الإسعافية، لأننا عادةً عند إجراء تدخل جراحي نطلب من المريض الصيام لفترة قبل إجراءه ولكن في الحالات الإسعافية تكون المعدة ممتلئة (عادةً يكون المريض أكل شي مالمو صائم: 3).

الحرائك الدوائية للسكسونيل كولين Succinylcholine

- ✳ يُعطى السكسونيل كولين Succinylcholine عن طريق الوريد IV.
- ✳ تنجم مدة تأثيره القصيرة (بضع دقائق) عن إعادة توزع الدواء وحلمته السريعة بالكولين إستيراز Cholinesterase للبلاسمية لذلك يُعطى عادةً بالتسريب الوريدي¹².

التأثيرات غير المرغوبة للسكسونيل كولين Succinylcholine

1. ترفع حروري Hyperthermia:

- ✳ عند استعمال الهالوثان Halothane كمخدر فإن إعطاء السكسونيل كولين Succinylcholine قد يسبب في حالات نادرة حدوث ترفع حراري خبيث (مع صلابة عضلية Muscle rigidity وفراط حرارة Hyperpyrexia) عند الأشخاص المهيئين وراثياً.
- ✳ تتم المعالجة بخفض الحرارة بسرعة وإعطاء دانترولين Dantrolene الذي يثبط تحرر الكالسيوم من الشبكة الساركوبلاسمية مؤدياً إلى نقص إنتاج الحرارة وإنقاص المقوية العضلية.

2. انقطاع النفس Apnea:

- ✳ إعطاء السكسونيل كولين للمرضى الذين لديهم عيب وراثي في إنزيمات Cholinesteras المسؤولة عن تخريبه ممكن أن يسبب انقطاع نفس طويل يسبب شلل الحجاب الحاجز.

3. فرط بوتاسيوم الدم Hyperkalemia:

- ✳ يزيد السكسونيل كولين Succinylcholine من تحرر البوتاسيوم من المخازن داخل الخلوية (قد يكون خطيراً في حالات الحروق وفي حال وجود أذية نسيجية واسعة حيث يتم فقد البوتاسيوم بسرعة من داخل الخلية).

فيديو يتكلم باختصار عن السكسونيل كولين:



<https://www.youtube.com/watch?v=1YkMzGXq2Z8&t=99s>

¹² هكذا تُكتب بالسلايد، والمقصود إعطاء الدواء بشكل مستمر بالوريد (تسريب وريدي).

Overview of neuromuscular blocking agents * _ *

وجه المقارنة	الحاصرات غير المزيله للاستقطاب	الحاصرات المزيله للاستقطاب
مثاله	الكورار	السكسونيل كولين
آلية العمل	<p>✓ جرعات صغيرة: تتنافس هذه الأدوية مع الأسثيل كولين على المستقبلات من دون تنبيهها.</p> <p>✓ جرعات كبيرة: تحصر هذه الأدوية القنوات الشاردية في اللوحة الانتهائية.</p>	<p>✓ الطور الأول: يسبب الدواء المزيل للاستقطاب مؤدياً تحزماً عضلية.</p> <p>✓ الطور الثاني: يحدث إعادة استقطاب تدريجي مع إغلاق قنوات الصوديوم أو حصرها ويؤدي هذا إلى مقاومة لزوال الاستقطاب وحدث شلل رخو.</p>
الاستعمالات السريرية	تستعمل كمواد مساعدة في التخدير أثناء التداخلات الجراحية بهدف إرخاء العضلات الهيكلية وتسهيل عملية التنبيب.	<p>1. يستعمل عند الحاجة إلى تنبيب رغامي سريع في طور بدء التخدير.</p> <p>2. يستعمل أيضاً في معالجة الاختلاجات الناجمة عن الصدمة الكهربائية.</p>
الحرائك	<ul style="list-style-type: none"> تُعطى جميع الحاصرات العصبية العضلية بالطريق الوريدي لأن امتصاصها الفموي ضعيف. لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي BBB. تُطرح غالباً دون تبدل في البول أو الصفراء. 	<ul style="list-style-type: none"> يُعطى السكسونيل كولين عن طريق الوريد IV. مدة تأثير السكسونيل كولين عادةً قصيرة جداً (2-6 دقائق) لأنه يتخرب بسرعة بالكولين إستيراز البلاسمية.
ملاحظات	<p>يعتمد اختيار الحاصرات العصبية العضلية على:</p> <p>1. سرعة إحداث Onest الارتخاء العضلي.</p> <p>2. مدة هذه الارتخاء Duration.</p>	يتميز السكسونيل كولين ببدء تأثير Onest سريع ومدة تأثير Duration قصيرة.

فيديو كابلان (يوجد اختلاف جدير بالذكر بين الفيديو والمحاضرة):
Pharm01_Raymon_Sec02_Ch02d_NicotinicRecepAntagonists

جداول عرضها الدكتور¹³

جدول يلخص بعض الحاصرات الكولينرجية مع نوعها واستعمالاتها السريرية

Clinical uses	Type	Antagonist
الوقاية من داء السفر. في التوليد مع المورفين للتركين وإحداث النسيان.	Muscarinic	Scopolamine
الاضطرابات التشنجية للأنبوب الهضمي والطرق البولية.	Muscarinic	Atropine
إحداث توسع حدقة وشلل مطابقة (قطور).	Muscarinic	Tropicamide Cyclopentolate Atropine
معالجة القرحة الهضمية (نادر الاستعمال حالياً).	Muscarinic	Pirenzepine
الربو (حلالات هوائية).	Muscarinic	Ipratropium Oxytropium
مضادات التشنج في الأنبوب الهضمي.	Muscarinic	Dihexyverine Prifinium Probantheline
معالجة داء باركنسون. الوقاية من سوء الحركة ومنعها (داء باركنسون الكاذب).	Muscarinic	Trihexyphenoyl Tropatepine Biperione
الإقلاع عن التدخين (النيكوتين). ارتفاع الضغط الشرياني المعتدل والشديد (mecamylamine).	Ganglionic	Nicotine Mecamylamine

¹³ تحوي الجداول معلومات لم تُشرح سابقاً ولم يقرأ الدكتور أو يشرح أي معلومة من الجداول وإنما عرضها فقط.

شرح مبسط لبعض الحاصرات العصبية العضلية

Metabolism and elimination	Duration ¹⁵	Onset ¹⁴	Type	Drug
يماه بواسطة كوليسترال البلازما	6-8 min	1-1.5 min	مزيل استقطاب Depolarizing	Succinylcholine (Anectine)
تصفية كبدية إطراح كلوي	80-120 min	4-5 min	تنافسي Competitive	D.tubocurarine
يماه بواسطة كوليسترال البلازما	30-40 min	2-4 min	تنافسي Competitive	Atracurium (Tracurium)
تصفية كبدية إطراح كلوي	90-120 min	4-6 min	تنافسي Competitive	Doxacurium (Nuromax)
يماه بواسطة كوليسترال البلازما	12-18 min	2-4 min	تنافسي Competitive	Mivacurium (Mivacron)
تصفية كبدية إطراح كلوي	120-180 min	4-5 min	تنافسي Competitive	Pancuronium (Pavuton)
تصفية كبدية إطراح كلوي	30-40 min	1-2 min	تنافسي Competitive	Rocuronium (Zemuron)
تصفية كبدية إطراح كلوي	30-40 min	2-4 min	تنافسي Competitive	Vecuronium (Norcuron)
تصفية كبدية إطراح كلوي	80-100 min	2-4 min	تنافسي Competitive	Pipecuronium (Arduran)

¹⁴ الزمن اللازم لبدء تأثير الدواء¹⁵ مدة استمرار تأثير الدواء

Overview *_*

مضادات الموسكارين:

- تقوم هذه المعاكسات بحصر تنافسي للمستقبلات المسكارينية مسببةً تثبيط الوظائف المسكارينية.
- بعض هذه المعاكسات تمتلك تأثيرات انتقائية، ولكن بجرعات كبيرة فإنها تثبط كل المستقبلات الموسكارينية.
- تثبط هذه الأدوية أيضاً العصبونات الودية الكولينرجية القليلة التي تعصب الغدد اللعابية والعرقية.
- لا تؤثر على الوصل العصبي العضلي أو العقد الذاتية بسبب عدم قدرتها على حصر المستقبلات النيكوتينية.
- تمتلك بعض مضادات الهيستامين Antihistamine ومضادات الاكتئاب Antidepressants فعالية مضادة للمسكارين.
- يرجى مراجعة الجدول صفحة 11.

نشالات العقد:

- تؤثر بشكل نوعي على المستقبلات النيكوتينية للعقد الذاتية الودية ونظيرة الودية.
- بعض هذه الأدوية تحصر أيضاً بعض القنوات الشاردية المرافقة لمستقبلات العقد الذاتية.
- لا تبدي اصطفائية تجاه العقد الودية أو نظيرة الودية وهي غير فعالة كمعاكسات عصبية عضلية.
- تكون هذه الأدوية (باستثناء النيكوتين) عبارة عن معاكسات تنافسية غير مزيلة للاستقطاب.
- لم تعد تستعمل نشالات العقد سريرياً.
- يرجى مراجعة الجدول صفحة 14.

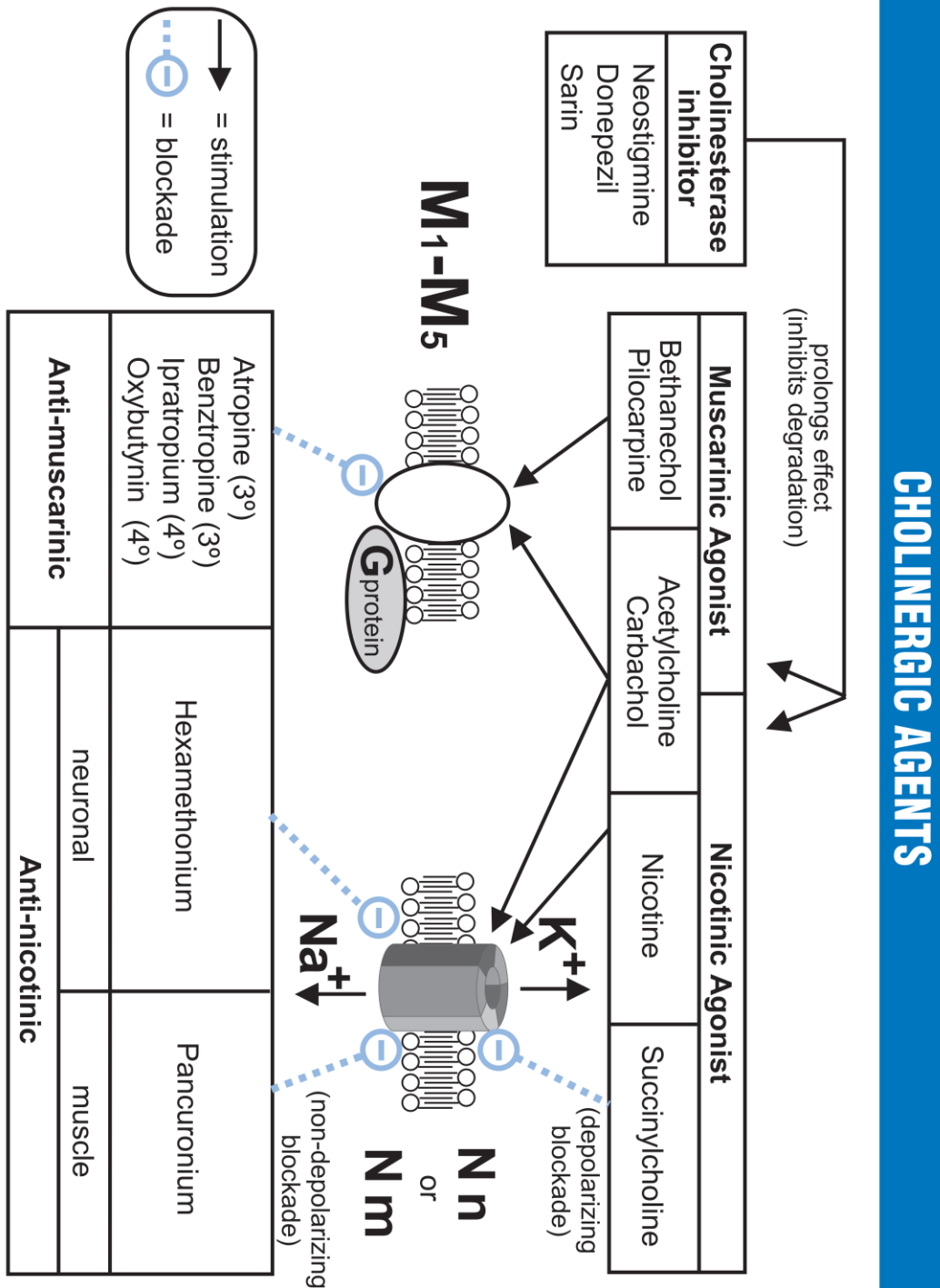
حالات الكولين العصبية العضلية (نشالات العضلات):

- تحصر هذه الأدوية النقل الكولينرجي بين النهايات العصبية المحركة والمستقبلات النيكوتينية في اللوحة الانتهازية العصبية العضلية للعضلات الهيكلية.
- تعتبر مضاهئات بنيوية للأستيل كولين وهي تتصرف ك:
- 1. معاكسات Antagonists (نمط غير مزيل للاستقطاب Non-depolarizing).

2. مشابهاً Agonists (نمط مزيل للاستقطاب Depolarizing).

- تفيد هذه الأدوية في التخدير أثناء الجراحة لإحداث الارتخاء العضلي وتسهيل التنبيب.
- يرجى مراجعة الجدول صفحة 23.

صورة من Pharmcards تلخص الأدوية المتعلقة بالأسيتيل كولين



نصل وإياكم إلى نهاية محاضرتنا * __ *

إلى اللقاء في محاضرات أخرى * __ *

لا تنسونا من صالح دعائكم * __ *



RBCs

الجهاز العصبي الذاتي الودي



25/3/2018

د. سفير حبيب

09

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم..

بعد الانتهاء من الجهاز العصبي نظير الودي، ننتقل معكم أصدقاءنا للحديث عن الجهاز العصبي الودي، لنخوض بتفاصيله ونتعرف على آليات عمل مستقبلاته، لنتابع الحديث عن المقلدات الودية في المحاضرات القادمة إن شاء الله، باسمه تعالى نبداً ..

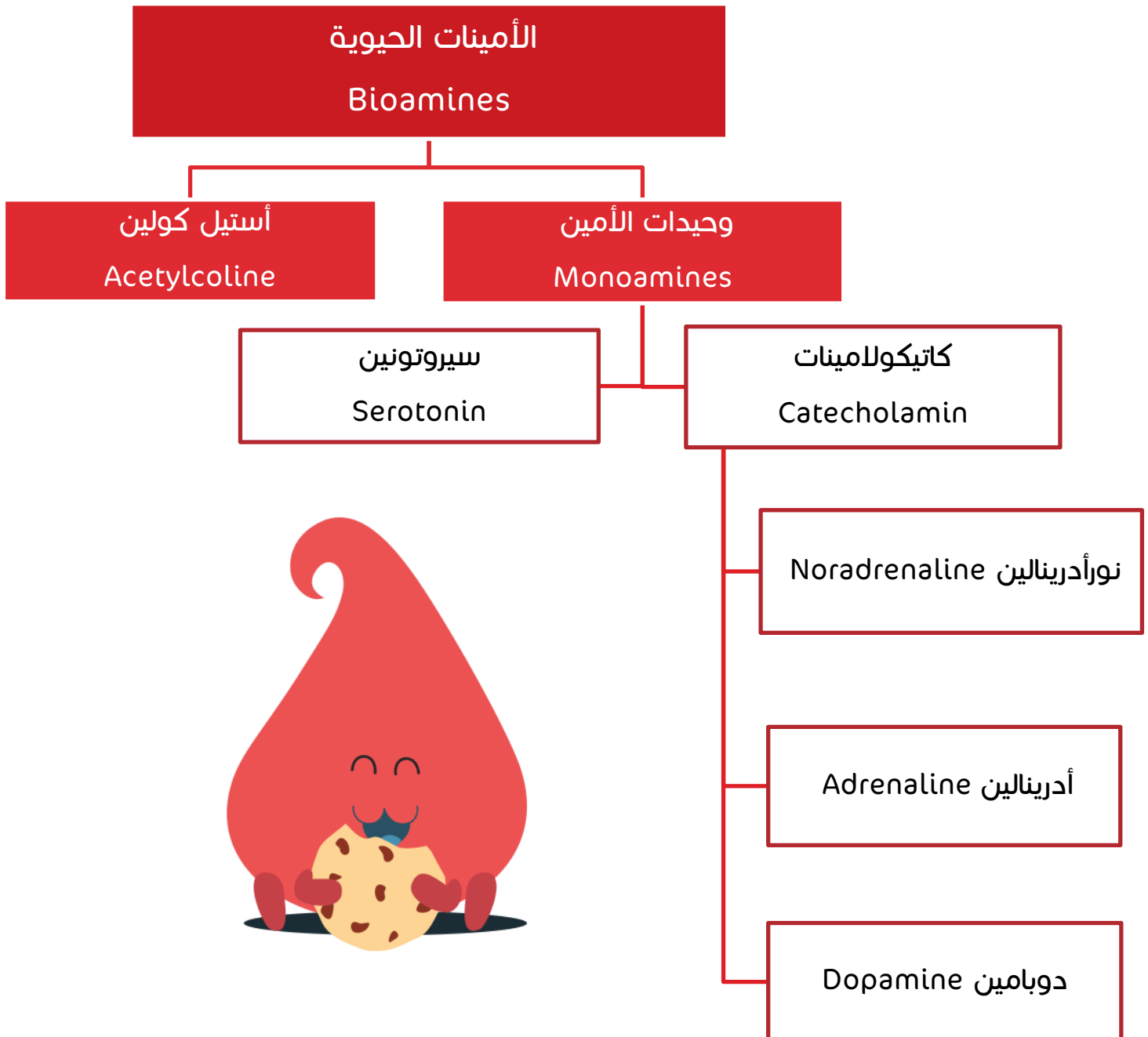
الفهرس

الصفحة	العنوان
2	مقدمة
3	النقل العصبي في العصبونات الودية
3	الكاتي كولامينات
7	المستقبلات الأدرنجية
11	توزع المستقبلات الادرنجية
13	التأثيرات الناجمة عن تنبيه المستقبلات الأدرنجية
14	أوفر فيو



مقدمة

- ❖ لنبدأ أولاً بتذكرة عن أهم خصائص الجهاز الودي، لنغوص فيما بعد بتفاصيل هذا الجهاز:
- تفرز الألياف قبل العقدية للجهاز الودي الأسريل كولين بينما تفرز الألياف بعد العقدية النورأدرينالين الذي يرتبط بمستقبلاته الأدرنجية الموجودة في الأعضاء المستهدفة.
- طول الألياف قبل العقدية قصيرة أما الألياف ما بعد العقد طويلة.
- عدد الألياف ما بعد العقد أكبر من عدد الألياف ما قبل العقد وكأنما يحدث تضخيم للإشارة.
- ❖ و لتتذكر أيضاً تقسيم النواقل العصبية (التي نسميها الأمينات الحيوية):



فلنبداً الآن بالحديث عن الجهاز العصبي الودي..

النقل العصبي في العصبونات الودية

- توجد العصبونات الودية في الجهاز العصبي المركزي CNS والجهاز العصبي الودي، حيث تعمل هذه العصبونات كوصلة بين العقد والأعضاء المستهدفة.
- تحرر هذه العصبونات الـ **Norepinephrine** كناقل عصبي رئيسي.
- تتوضع المستقبلات الأدرجية:
- **قبل المشابك Presynaptic** في العصبونات قبل المشبك من أجل **التنظيم الذاتي** للفعالية الودية (تلقيم راجع سلبي).
- **بعد المشابك Postsynaptic** في الأعضاء المستهدفة (تقريباً كل أعضاء الجسم).
- يتطلب **النقل العصبي** في العصبونات الودية خمس خطوات:
 - ✓ اصطناع الناقل العصبي Synthesis.
 - ✓ التخزين Storage.
 - ✓ تحرر الناقل Release.
 - ✓ الارتباط بالمستقبلات النوعية Binding To Receptors.
 - ✓ إزالة Removal الناقل العصبي من المسافة المشبكية **بإعادة الامتصاص** (قبط) من قبل النهايات العصبية قبل المشبكية **أو الاستقلاب**.

الكاتيكولامينات Catecholamines

- ✚ الكاتيكولامينات هي **الناقل العصبية** في مستوى الجهاز الودي، وهي تتشكل من **نواة البيروكاتيكول** وهذا هو سبب تسميتها بهذا الاسم.
- ✚ تضم الكاتيكولامينات الطبيعية: Adrenaline, Noradrenaline, Dopamine التي تصنع في العضوية اعتباراً من الـ Phenylalanine الذي يتحول إلى تيروسين بواسطة Phenylalanine Hydroxylase (تابع عمل الإنزيمات المتتالية بالمخطط صفحة 5).
- ✚ يدخل التيروسين إلى العصبون حيث يتحول إلى DOPA بتوسط أنزيم Tyrosine Hydroxylase، وبنزع جذر الكربوكسيل بواسطة Dopa Decarboxylase يتحول الـ DOPA إلى دوبامين (تكون هذه المرحلة هي الأخيرة ضمن **العصبونات الدوبامينية** في الـ CNS فيتحرر **الدوبامين كناقل عصبي**).

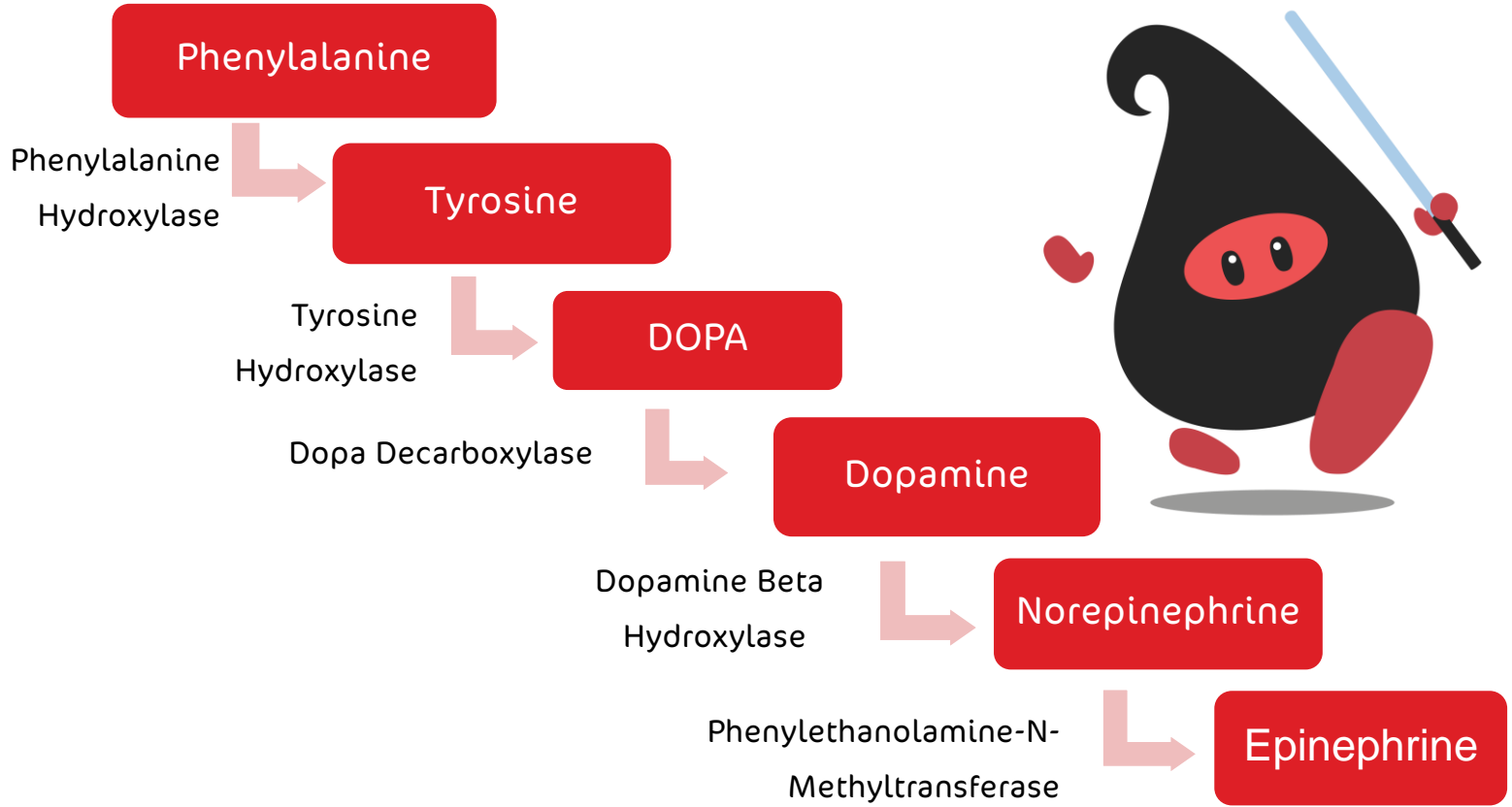
يُخزن الدوبامين عادةً في حويصلات النهايات العصبية (حويصلات الخزن) حيث يدخل الدوبامين إلى الحويصلات المشبكية بآلية النقل الفاعل وذلك بواسطة جهاز نقل أميني ويتراكم ضمن هذه الحويصلات (هذا الجهاز ضروري أيضاً لإعادة التقاط النورأدرينالين).
في العصبونات الأدرينرجية يتحول الدوبامين إلى نورأدرينالين بواسطة أنزيم دوبامين بيتا هيدروكسيلاز Dopamine Beta Hydroxylase.
ويمكن للنورأدرينالين أن يتحول إلى أدرينالين بواسطة فينيلتانول أمين N-ميتيل ترانسفيراز Phenylethanolamine-N-Methyltransferase.

ملاحظات:



- تحتوي حويصلات الخزن على النورأدرينالين والدوبامين بالإضافة إلى ATP وبيتا هيدروكسيلاز.
- يتحرر النورأدرينالين من النهايات العصبية الودية بتأثير السيالة العصبية بينما يتحرر النورأدرينالين والأدرينالين من لب الكظر لوجود أنزيم Phenylethanolamine N-Methyl Transferase.
- تحرّض السيالة العصبية دخول شوارد الكالسيوم إلى السيتوبلازما، والزيادة في شوارد الكالسيوم تدفع الحويصلات للالتحام بالغشاء الخلوي محررةً محتوياتها في المسافة المشبكية.

يرتبط الـ Noradrenalin المتحرّر في المسافة المشبكية بمستقبلاته الأدرنرجية (المقترنة بالبروتين G) في الأعضاء المستهدفة أو في النهايات العصبية بعد المشابك.
ارتباطه بمستقبلاته سيحرّض شلال Casade من التفاعلات داخل الخلوية التي تشكّل مراسيل ثانوية (اعتماداً على نوع البروتين G) التي تعمل كوصلة بين الناقل العصبي والتأثيرات البيولوجية في الأعضاء المستهدفة.
تستعمل المستقبلات الأدرنرجية كلاً من cAMP و Phosphatidylinositol كمراسيل ثانوية لتحويل الإشارة Signal إلى تأثير Effect داخل خلوي (زيادة تراكيز الكالسيوم مما يؤدي لتقلص عضلي أو هجرة حويصلات ناقل عصبي أو... وهذا يعتمد على نوع المستقبل ومكان موضعه)



استقلاب الكاتكولامينات

❌ يمكن للنورأدرينالين بعد قيامه بتأثيراته أن:

- ✓ ينتشر خارج المسافة المشبكية وينتقل للدوران العام.
- ✓ يُستقلب بواسطة Catechol O-Methyltransferase (COMT) في المسافة المشبكية.
- ✓ يُعاد التقاطه من قبل العصبونات قبل المشبكية.
- ✓ يرتبط بمستقبلات قبل مشبكية (ألفا2) مما يؤدي لتثبيط الفعالية الودية (من الدكتور).

❌ يمكن بعد دخول النورأدرينالين ثانيةً إلى العصبونات ما قبل المشبك أن:

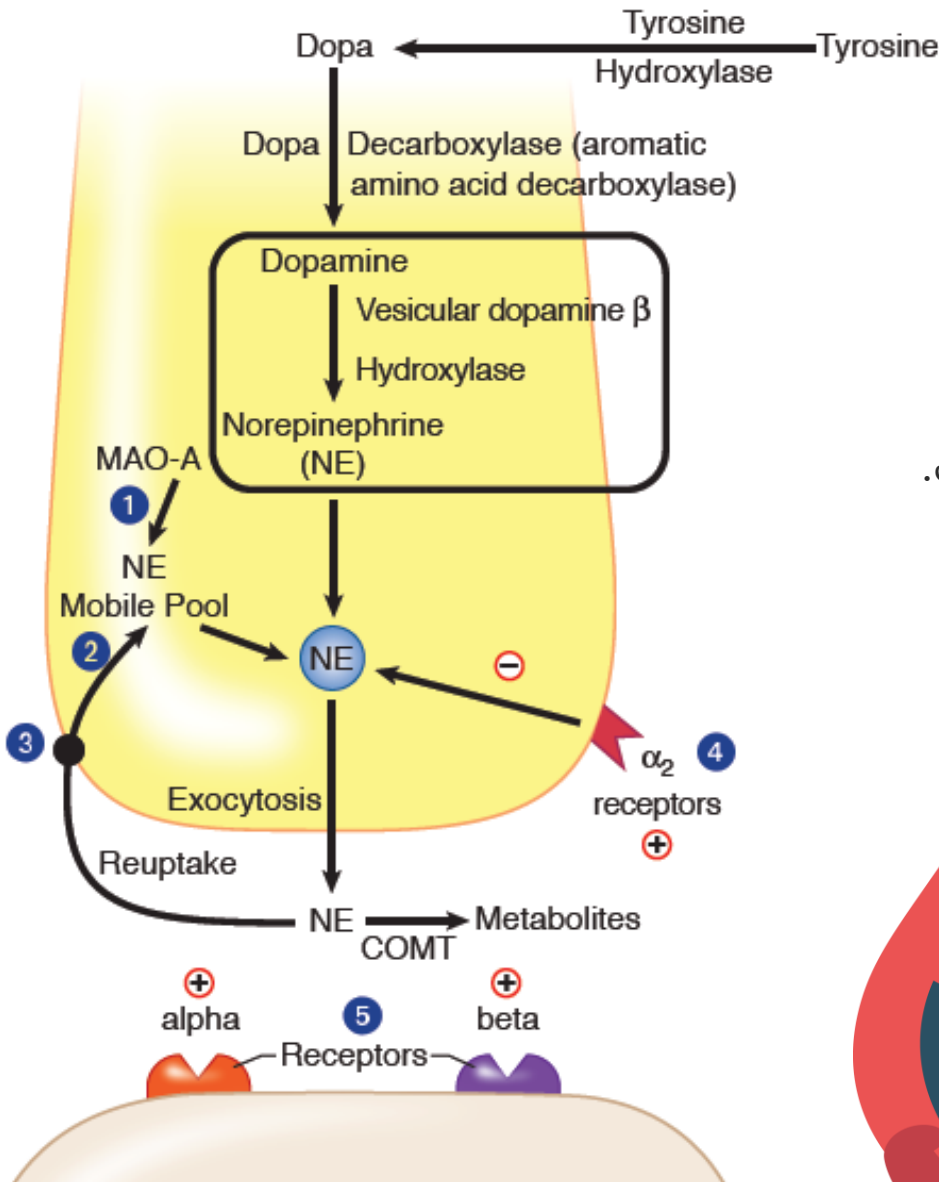
- يُخزن من جديد.
- أو أن يتأكسد بواسطة أنزيم أوكسيداز وحيدات الأمين (MAO) Monoamine Oxidase الموجود في الميتاكوندريا.

❌ المستقلبات العاطلة الناتجة عن استقلاب النورأدرينالين مثل: Metanephrine و Nometanephrine, Vanilymandelic Acid تُطرح في البول.

إذا:



- يُشكل عود التقاط النورأدرينالين الخطوة الأولى لإنهاء تأثيراته.
- يتم استقلاب الكاتيكولامينات بنوعين من الأنزيمات:
- 1. MAO ضمن الميتوكوندريا في النهايات قبل المشبكية.
- 2. COMT ضمن المسافة المشبكية.



نلاحظ جانباً مراحل اصطناع النورأدرينالين ابتداءً من التيروسين والأنزيمات المشاركة في هذه العملية. كما نلاحظ كيفية استقلاب النورأدرينالين والأنزيمات المساعدة بذلك.



المستقبلات الأدرنجية Adrenergic Receptors

❖ يمكن تمييز عدة أنواع من المستقبلات الأدرنجية، حيث تقسم إلى مجموعتين متميزتين هما:
ألفا وبيتا.

❖ وقد تم التمييز بينهما في البداية استناداً إلى الاستجابة للمشابهاة الودية:
النورإبنفرين Norepinephrine، الإبنفرين Epinephrine، الإيزوبروتيرينول Isoproterenol.

❖ كما تم تمييز العديد من تحت الزمر Subtypes بالاعتماد على الحاصرات النوعية Specific Blockers.

❖ حيث أن مستقبلات ألفا تقسم إلى زمريتين فرعيتين ألفا 1 و ألفا 2، كما تقسم مستقبلات بيتا لعدة زمر فرعية¹ وكل هذا يتم حسب الاستجابة للمشابهاة والحاصرات.

❖ حيث نلاحظ اصطفاائية الأدوية لهذه المستقبلات، فمثلاً هناك مجموعة من الحاصرات التي تؤثر على بيتا 1 أو بيتا 2 أو يوجد مجموعة من المقلدات التي تكون ألفتها أكبر لألفا 1 وهكذا².
نلاحظ في هذا الجدول أن اصطفاائية الأدوية للمستقبلات الأدرنجية غير متشابهة، بل مختلفة تبعاً للدواء ونوع المستقبل..

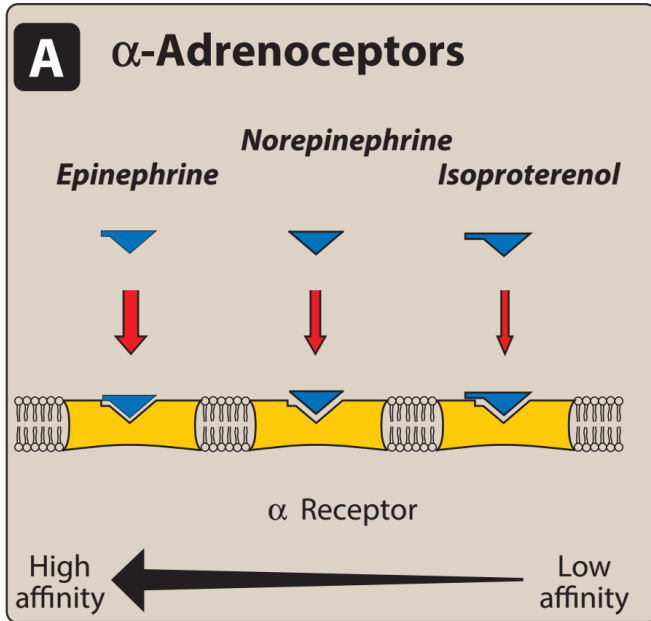
Drug	$\alpha 1$	$\alpha 2$	$\beta 1$	$\beta 2$	Dopamenergic
Epinephrine	←→	←→	←→	←→	
Ephedrine	←→	←→	←→	←→	
Norepinephrine	←→	←→	←→		
Phenylephrine	←→				
Isoproterenol			←→	←→	
Dopamine	←→		←→	←→	←→
Dobutamine			←→		
Terbutaline				←→	

¹ لا يوجد استعمال سريرية لجميع الزمر الفرعية.

² سنذكر الأمثلة في الجدول القادم.

مستقبلات ألفا

- تبدي المستقبلات الأدرنجية ألفا استجابة ضعيفة تجاه المشابه الصناعي Isoproterenol، بينما تستجيب بشكل جيد للكاتيكولامينات الطبيعية Epinephrine, Norepinephrine
- وبالتالي تكون قوة تأثير المشابهات على النحو الآتي:
Epinephrine » Norepinephrine » Isoproterenol.



نلاحظ جانباً كيفية تغيّر ألفة المستقبل ألفا تبعاً للدواء المرتبط

مستقبلات ألفا 1 الأدرنجية

- ✓ توجد هذه المستقبلات على الغشاء بعد المشبك في الأعضاء المستهدفة.
- ✓ تفعيلها يؤدي لسلسلة من التفاعلات بواسطة البروتين Gq الذي يفعل Phospholipase C مما يؤدي إلى تكون:
DAG ←
IP3 ←
- ✓ يزيد IP3 تحرر الكالسيوم من الشبكة الساركوبلاسمية، فيكون التأثير مختلف حسب مكان وجود المستقبل.
- ✓ ويجدر الإشارة إلى أن هذه المستقبلات تتوسط العديد من التأثيرات التقليدية التي تتطلب تقبض العضلات الملساء (وبالتالي رفع الضغط).
- ✓ تمتلك المستقبلات ألفا 1 ألفة أكبر من ألفا 2 تجاه الفينيل إفرين³ Phenylephrine.

³ دواء مقلد ودي ذو ألفة للمستقبلات ألفا 1، نتحدث عنه في المحاضرة التالية.

مستقبلات ألفا 2

✓ تتوضع هذه المستقبلات بصورة رئيسية على النهايات العصبية ما قبل المشبكية وقد تتوضع على الغشاء ما بعد المشبك في خلايا أخرى مثل (خلايا بيتا في البنكرياس) وبعض الألياف العضلية الملساء الوعائية.

كيف تعمل مستقبلات ألفا 2؟

1. عند وجود هذه المستقبلات على الغشاء ما بعد المشبك لخلايا بيتا في البنكرياس:

كما تضبط هذه المستقبلات إنتاج الأنسولين (تثبيط تحرر للأنسولين وبالتالي ارتفاع سكر الدم).

2. عند وجودها على النهايات العصبية قبل المشبكية:

كما إن النورأدرينالين المُحرَّر يعبر المسافة المشبكية بعد تنبيه العصب الودي ليرتبط بالمستقبلات ألفا 1 الموجودة في الغشاء بعد المشبكي، في حين أن قسماً منه يرتبط مع ألفا 2 في الغشاء العصبوني قبل المشبكي.

كما هذا الارتباط بمستقبلات ألفا 2 يسبب تثبيطاً بالطريق الراجع لتحرر النورأدرينالين من العصبون الودي المنبّه.

كما وبذلك يعمل هذا المستقبل كآلية موضعية لإنقاص الفعالية الودية (أي تعمل مستقبلات ألفا 2 كمستقبلات ذاتية مثبّطة).

3. عند وجود المستقبلات ألفا 2 في العصبونات نظيرة الودية ما قبل المشبكية:

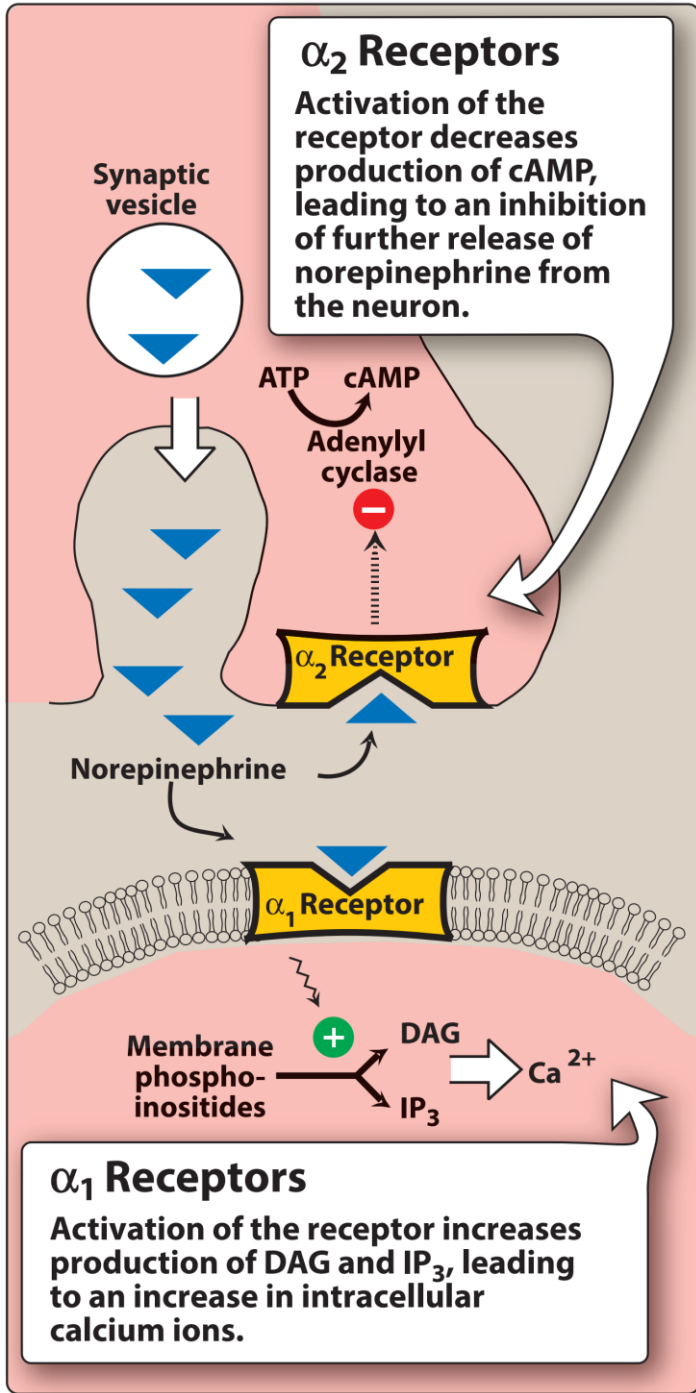
كما تنبيه هذه المستقبلات بالنورأبنفرين يؤدي لتثبيط تحرر الاستيل كولين، فهو يعمل على تنظيم الفعالية الكولينرجية.

كما تعمل مستقبلات ألفا 2 كمستقبلات مثبّطة غيريّة وهذه آلية موضعية أخرى لضبط الفعالية الذاتية.

✓ إن ارتباط النورأبنفرين بالمستقبلات ألفا 2 يؤدي لتثبيط ال Adenylyl Cyclase⁴ وبالتالي منع تحول ATP إلى cAMP ونقص تراكيز cAMP داخل الخلية.



⁴ وبالتالي نوع البروتين المفعّل G_i.



✓ تقسم مستقبلات ألفا إلى زمر فرعية $\alpha_1a-\alpha_1b-\alpha_1c-\alpha_1d-\alpha_2a-\alpha_2b-\alpha_2c-\alpha_2d$

✓ التصنيف السابق ضروري ومهم لفهم اصطفائية بعض الأدوية:

مثال: Tamsulosin هو **معاكس انتقائي**

لمستقبلات α_1a يُستعمل في معالجة ضخامة البروستات الحميدة، فهو يستهدف مستقبلات α_1a (الموجودة بشكل أساسي في البروستات والطرق البولية) لإرخاء الألياف العضلية الملساء، بينما لا يكون له تأثير على الضغط الشرياني، أما بقية حاصرات α_1 لا يقتصر تأثيرها على ضخامة البروستات بل تؤثر على مستقبلات ألفا 1 الموجودة في الأوعية.

نلاحظ جانباً كيفية تفعيل ألفا 1 التي تؤدي لزيادة DAG و IP_3 مما يسبب زيادة الكالسيوم ضمن الخلية. أما تفعيل ألفا 2 فسيؤدي لنقص إنتاج cAMP وبالتالي تثبط إفراز النورأدرينالين.

مستقبلات بيتا

➤ نرى في هذه المستقبلات تأثيرات مختلفة عن المستقبلات ألفا حيث تبدي **استجابة قوية تجاه**

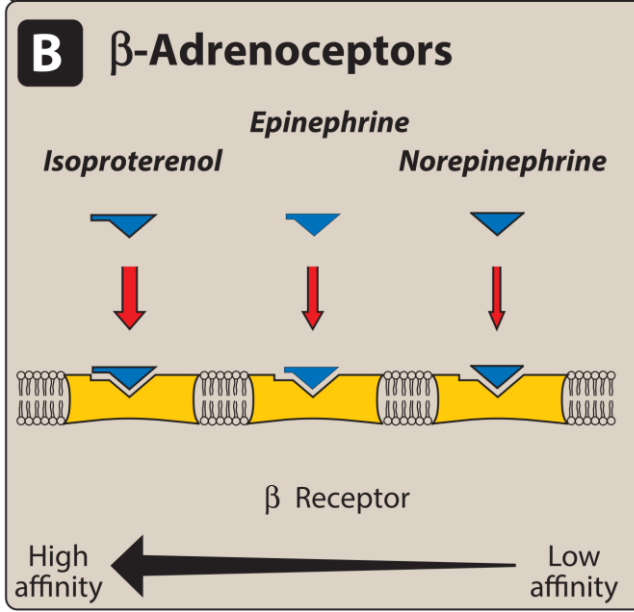
Isoproterenol بينما **تكون أقل حساسية تجاه Norepinephrine و Epinephrine**.

➤ تكون قوة تأثيرات المشابهات كالتالي:

Isoproterenol » Epinephrine » Norepinephrine

➤ يمكن تقسيم المستقبلات بيتا إلى 3 زمر فرعية $\beta_1-\beta_2-\beta_3$ حسب الألفة تجاه المشابهات والمعاكسات الأدرنجية (توجد أنواع أخرى أقل أهمية).

- تتدخل مستقبلات β_3 في تحليل الشحوم لكن تأثيراتها الأخرى غير معروفة.
- تمتلك المستقبلات **بيتا 1 ألفة متساوية تقريباً تجاه Epinephrine و Norepinephrine**، بينما **تمتلك بيتا 2 ألفة أكبر تجاه Epinephrine**، كما يوجد أدوية تؤثر على مستوى هذه المستقبلات.
- ارتباط الناقل العصبي على أي من المستقبلات يؤدي لتفعيل الـ Adenylyl Cyclase وبالتالي زيادة cAMP داخل الخلية.



نلاحظ في هذه الصورة تغير ألفة مستقبلات بيتا الأدرنجية تبعاً لأنواع الأدوية التي ترتبط بها

توزع المستقبلات الأدرنجية

- ✓ لا يوجد دائماً توزيع متجانس للمستقبلات.
- ✓ حيث يمكن أن يكون أحد أنواع المستقبلات الأدرنجية مسيطراً في الأعضاء أو النسيج المعصبة بالودي:
- ← بعض النسيج كالأوعية الدموية للعضلات الهيكلية تمتلك بيتا 1 و 2 لكن مع **سيطرة بيتا 2**.
- ← يمكن لنسيج آخر أن تمتلك نمطاً واحداً من المستقبلات بشكل شبه حصري كالقلب مثلاً الذي تسيطر فيه بيتا 1 (التوضعات الأخرى ليس لها ذات الأهمية)، بينما نجد أن مستقبلات بيتا 2 موجودة في أماكن مختلفة (عضلات، أوعية دموية، قصبات..).



نلاحظ في هذا الجدول أنواع المستقبلات مع أماكن توضعها وكيفية تفعيلها (الرجاء التمعن للفهم) ..

β			$\alpha 2$	$\alpha 1$	نوع المستقبل Receptor
$\beta 3$	$\beta 2$	$\beta 1$	C,B,A	D,C,B,A	التوضع Position
Pre And Postsynaptic	Postsynaptic	Postsynaptic	Pre And Postsynaptic	Postsynaptic	
تبدل تحرر الـ NO cAMP↑	cAMP↑	cAMP↑	تثبيط تحرر Noradrenaline تثبيط adenylyl cyclase	تنبيه phospholipase C Ca++ ↑ في الخلية	آلية التفعيل Mechanism



التأثيرات الناجمة عن تنبيه المستقبلات الأدرنجية

Adrenoreceptors

من المهم جداً حفظ كيفية عمل هذه المستقبلات من أجل فهم آلية عمل المقلدات في المحاضرة القادمة..

المستقبلات الأدرنجية

Adrenoreceptors

 $\alpha 1$ $\alpha 2$ $\beta 1$ $\beta 2$

1. تقبض وعائي

Vasoconstriction

2. زيادة المقاومة

المحيطة

↑Peripheral
Resistance

3. زيادة الضغط الدموي

↑Blood Pressure

4. توسع الحدقة

Mydriasis

5. زيادة تقبض المعصرة

الداخلية للمثانة

↑Closure Of
Internal Sphincter
Of The Bladder

1. تثبيط تحرر

النورأدرينالين

Inhibition Of NA
Release

2. تثبيط تحرر الأسيتيل

كولين

Inhibition Of Ach
Release

3. تثبيط تحرر الأنسولين

Inhibition Of
Insulin Release

1. تسرع القلب

Tachycardia

2. زيادة تحلل

الشحوم

↑ Lipolysis

3. زيادة قلبية

القلب

↑Myocardial
Contractility

4. زيادة تحرر

الرينين

↑ Release Of
Renin

1. توسع وعائي

Vasodilation

2. انخفاض طفيف في

المقاومة المحيطة

Slightly Decreased
Peripheral Resistance

3. توسع القصبات

Bronchodilation

4. زيادة تحلل الغليكوجين في

العضلات والكبد

↑Liver And Muscle
Glycogenolysis

5. زيادة تحرر الغليكوغون

↑Release Of Glucagon

6. استرخاء العضلات الملساء

للرحم

Smooth muscle



مستقبلات α :

- أهم تأثير لها هو **التقبض الوعائي** وبالتالي ارتفاع الضغط الشرياني.
- يتبعه بالأهمية **توسع الحذقة وإغلاق المصترات الداخلية للمثانة**.

مستقبلات α_2 :

- معروف عن هذه المستقبلات **التثبيط** (تثبط تحرر النورأدرينالين، الأستيل كولين والأنسولين).

مستقبلات β_1 :

- يكون أهم تأثير لهذه المستقبلات **على صعيد القلب** (زيادة عدد ضربات القلب، زياد القدرة الانقباضية وبالتالي **زيادة عمل ونتاج القلب**).
- أما خارج القلب فإن هذه المستقبلات تعمل على **تحلل الشحوم وزيادة تحرر الرينين**.

مستقبلات β_2 :

- تقوم هذه المستقبلات على مستوى الأوعية الدموية المغذية للعضلات الهيكلية **بتوسع وعائي** وبالتالي نقص خفيف في المقاومة الوعائية المحيطية (عكس α_1).
- أما على مستوى القصبات فتقوم بإرخاء العضلات الملساء وبالتالي **توسع قصبي** (إذاً هي هامة لمعالجة الربو القصبي).
- وأخيراً على مستوى استقلاب السكر فهي تعمل على زيادة تحرر الغلوكاغون وزيادة تحلل الغلوكوجين (**رفع سكر الدم**).

Overview * _ *

✓ تحرر العصبونات الودية **Norepinephrine** كناقل عصبي رئيسي.

✓ تتشكل الكاتيكولامينات من **نواة البيروكاتيكول**.

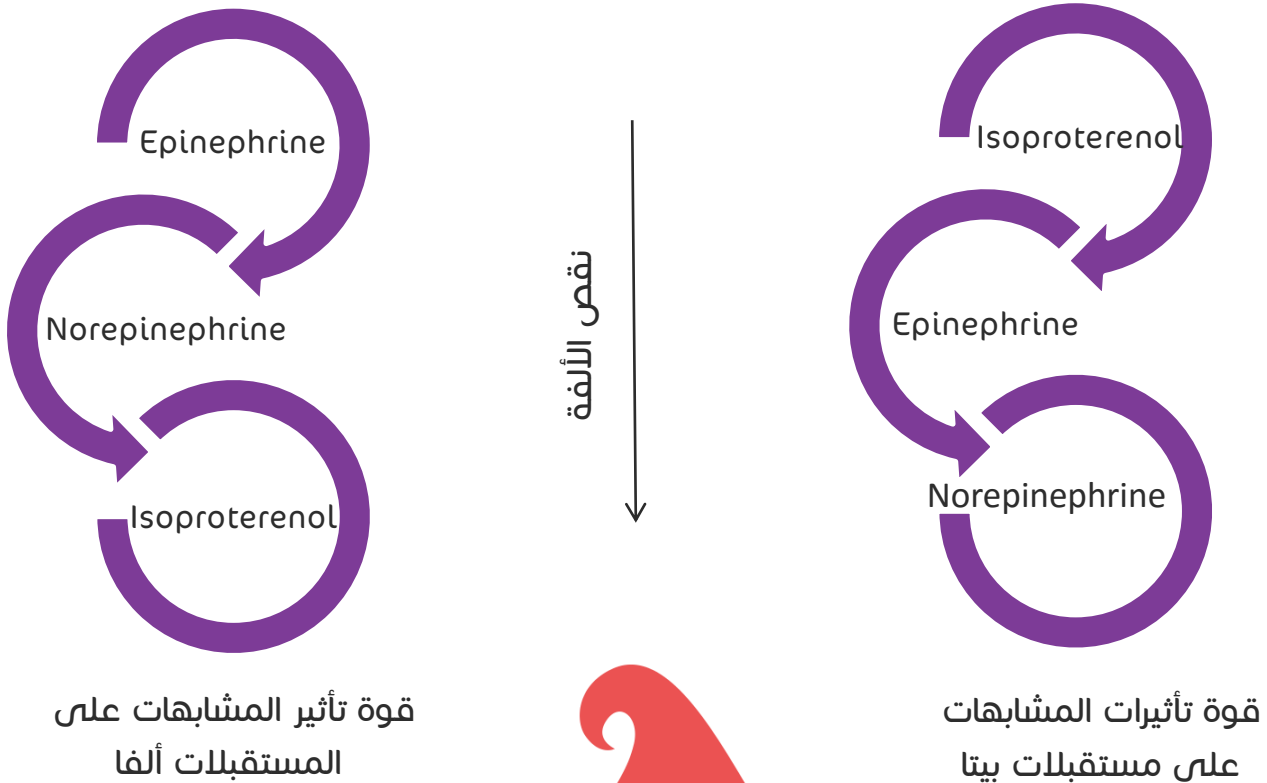
✓ مراجعة كيفية تكوين الكاتيكولامينات صفحة 5.

✓ استقلاب الكاتيكولامينات يتم عبر:

- انتشاره للدوران العام.
- استقلابه من قبل أنزيمات COMT.

إعادة التقاطه من العصبونات قبل المشبك لتخزينه من جديد أو استقلابه عبر أنزيمات MAO.

- ✓ المستقبلات العاطلة الناتجة عن استقلاب النورأدرينالين تُطرح في البول.
- ✓ تقسم المستقبلات الأدرنجية إلى ألفا وبيتا اعتماداً على استجابتها للمقلدات الودية.
- ✓ يوجد اصطفائية لهذه المستقبلات من قبل الأدوية (مشابهات وحاصرات) مما يؤدي إلى تقسيمها لزمري فرعية.
- ✓ توجد المستقبلات ألفا 1 على الغشاء بعد المشبك في الأعضاء المستهدفة.
- ✓ توجد المستقبلات ألفا 2 بصورة رئيسية على النهايات العصبية ما قبل المشبكية وقد تتوضع على الغشاء ما بعد المشبك في خلايا أخرى كخلايا بيتا في البنكرياس.
- ✓ لا يوجد دائماً توزيع متجانس للمستقبلات.
- ✓ مراجعة الجدول صفحة 12 لمعرفة تواجد المستقبلات الأدرنجية.
- ✓ مراجعة المخطط صفحة 13 لمعرفة التأثيرات الناجمة عن تنبيه المستقبلات الأدرنجية.



انتهت المحاضرة *_
لا تنسونا من صالح دعائكم *_



RBCs

الجهاز العصبي الذاتي (المقلدات الأدرينية)



* السلام عليكم *

بعد أن درسنا الجهاز الودي وتذكرنا لمحة عن فيزيولوجيته، ننتقل الآن إلى دراسة الأدوية المتعلقة بهذا الجهاز، نتحدث بهذه المحاضرة عن مشابهاة الودي....

الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	الصفات العامة للمشابهاة الأدرينية (الكاتيكولامينات وغير الكاتيكولامينات)
3	آلية تأثير المشابهاة غير الأدرينية
5	المشابهاة الأدرينية مباشرة التأثير
6	الإبنفرين
12	النورإبنفرين
15	الإيزوبروتيرنول
17	الدوبامين
19	أهم المقلدات والمشابهاة الودية الأخرى (الدوبوتامين، الأوكسيميتازولين، الفينيل إيفرين، الميتوكسامين، الكلونيدين، الميتابروتيرنول)
25	المقلدات الودية الانتقائية لمستقبلات بيتا من النمط الثاني
25	المشابهاة قصيرة الأمد (الألبوتيرول، البريبوتيرول، التريبتالين)
26	المشابهاة طويلة الأمد (السالميتيرول، الفورموتيرول)
28	المشابهاة الأدرينية ذات التأثير غير المباشر (الأمفيتامين، التيرامين، الكوكائين)
30	الإيفيدرين والسودوفيدرين

الصفات العامة للمشابهات الأدرنجية

❖ معظم الأدوية الأدرنجية مشتقة من β -phenylethylamine، وهي تقسم إلى مجموعتين:

1. **الكاتيكولامينات Catecholamines**: تشمل الأمينات المقلدة للودي

Sympathomimetic Amines، والتي تحتوي على مجموعة 3-4 Dihydroxy

¹Benzene، ومن هذه الأدوية كلاً من الإبنفرين والنورإبنفرين والدوبامين

والإيزوبروتيرنول.

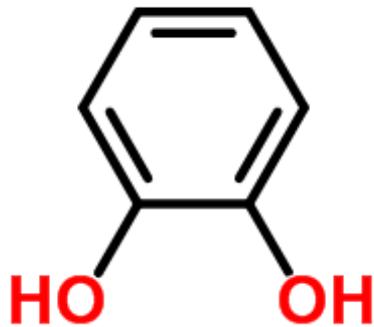
2. **المركبات غير الكاتيكولامينية Nonacatecholamines**: تشمل المركبات التي تنقصها

مجموعات هيدروكسيل الكاتيكول Catechol Hydroxyl، وتتضمن كلاً من الإيفدرين

Ephedrine، الفينيل إيفرين Phenylephrine والأمفيتامين Amphetamine.

❖ حيث أن **نواة البيروكاتيكول** هي التي تخضع للاستقلاب من قبل أنزيمات COMT² و

MAO وبالتالي ال Noncatecholamines لا تستقلب عن طريق هذه الأنزيمات.



يوضح الشكل جانباً نواة الكاتيكول،
المكونة من زمري هيدروكسيل متصلتين
بحلقة البنزن.

الصفات العامة للكاتيكولامينات Catecholamines

☒ لديها **قدرة عالية** (القدرة الأكبر) على تنبيه المستقبلات الأدرنجية (ألفا وبيتا) بشكل **مباشر**.

☒ تتعطل بشكل سريع، حيث أنها تستقلب:

- بالـ COMT بعد المشبك وبالـ MAO داخل العصبونات.
- كما تستقلب ضمن أنسجة أخرى كالـ COMT في الأمعاء والـ MAO³ في الكبد والأمعاء.

¹ نواة البيروكاتيكول.

² COMT=catechol-O-methyltransferase.

³ MAO= mono-amine oxidase.

- ✗ لذلك تكون مدة تأثير الكاتيكولامينات قصيرة عند إعطائها بالطرق الخلالية وتكون غير فعالة عند إعطائها بالطريق الفموي بسبب التعطيل السريع.
- ✗ لديها نفوذية قليلة إلى الجهاز العصبي المركزي لأنها مركبات قطبية Polar، وعلى الرغم من ذلك، فهي تُبدى بعض التأثيرات السريعة التي تُعزى إلى التأثير على الجهاز العصبي المركزي كالقلق والرجفان والصداع.

صفات المركبات غير الكاتيكولامينية Noncatecholamines

- ✗ تتميز هذه المركبات "التي تنقصها مجموعات الهيدروكسيل كاتيكول Cathecol Hydroxyl" بأعمار نصفية طويلة، لأنها لا تتعطل بالCOMT.
- ✗ كما يشكّل كل من الفينيل إفرين Phenylephrine والافيدرين Ephedrine ركائز فقيرة لـ MAO، ولذلك نلاحظ أن مدة تأثيرهما أطول.
- ✗ تعبّر المركبات غير الكاتيكولامينية الحاجز الدماغي الدموي بشكل أكبر من الكاتيكولامينات، وبالتالي تأثيرات المركبات الغير كاتيكولامينية المركزية أكبر.
- ✗ يمكن لـ أمفيتامين Amphetamine و الافدرين Ephedrine أن يؤثرا بشكل غير مباشر عن طريق زيادة تحرر الـ Catecholamines المختزنة.

آليات تأثير المشابهات الأدرجية

مباشرة التأثير Direct-Acting Agonists

- ✗ تؤثر هذه المشابهات مباشرة على المستقبلات (ألفا أو بيتا) مسببةً تأثيرات مشابهة لتلك الناجمة عن تنبيه الأعصاب الودية أو تحرر الـ Epinephrine من لب الكظر.
- ✗ من الأمثلة عليها Epinephrine, Norepinephrine, Dopamine, Isoproterenol.

غير مباشرة التأثير Indirect-Acting Agonists

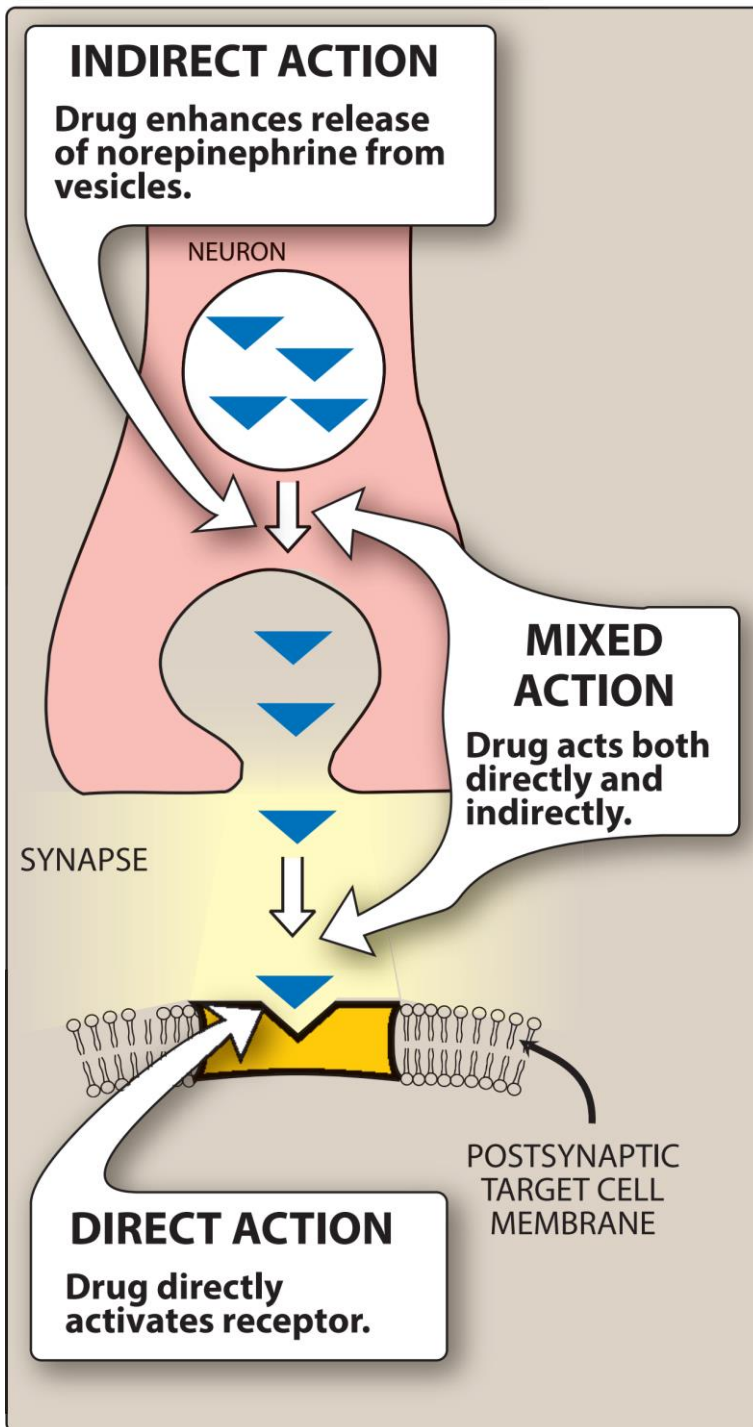
- ✗ تعمل هذه المقلّدات إما على:
- منع التقاط النورإينفرين، ومثالها الكوكايين Cocaine.
 - أو على الدخول للعصبونات ما قبل المشابك، مسببةً تحرر النورإينفرين من حويصلاتاته في العصبونات الأدرجية قبل المشبكية، ومثالها الـ Amphetamine.

☒ تتضمن الأمفيتامين Amphetamine، الكوكائين Cocaine، التيرامين Tyramine.

مختلطة التأثير Mixed-Acting Agonists

☒ يمكن لبعض المشابهات أن تنبّه المستقبلات الأدرجية بشكل مباشر وأن تحرّر النورإينفرين من العصبونات الأدرجية بشكل غير مباشر.

☒ تتضمن الميتارامينول Metaraminol، الإيفدرين Ephedrine، السودوفرين Pseudoephedrine.



نلاحظ في الصورة جانباً آليات تأثير الأنواع الثلاثة من المشابهات حيث نلاحظ آلية عمل المقلّدت مباشرة التأثير التي ترتبط بالمستقبل الأدرجي مباشرة، كما نلاحظ آلية عمل المقلّدت الغير مباشرة التي تحفّز تحرر النورإينفرين من حويصلاته، كما نلاحظ آلية عمل المقلّدت المختلطة التي تعمل بالطريقتين المباشر والغير مباشر.

المشابهات الأدرجية مباشرة التأثير Direct-acting adrenergic agonists

مقدمة

❖ تستعمل هذه المقلدات بشكل واسع حيث ترتبط هذه المقلدات بالمستقبلات الأدرجية يدون التداخل مع العصبونات قبل المشبك.

❖ يقوم المستقبل المفعّل Activated Receptor بتنبيه تركيب المراسيل الثانوية⁴ والإشارات داخل الخلوية.

❖ يمكن تمييز عدة مجموعات من المقلدات حسب نوع المستقبل:

▪ مشابهات المستقبلات الأدرجية α^5 .

▪ مشابهات المستقبلات الأدرجية β .

▪ مشابهات المستقبلات الأدرجية α و β .

نلاحظ في الجدول أدناه ألفة المقلدات للمستقبلات الأدرجية..

Epinephrine, Norepinephrine	α and β agonists
Methoxamine, Phenylephrine Metaraminal, Mitodrine	α_1 agonists
Clonidine, Rilmenidine ⁶ α -Methyldopa	α_2 agonists
Isoprenalinem, Orsciprenaline	β_1 and β_2 agonists
Dobutamine	β_1 Agonists

⁴ حسب نوع البروتين G.

⁵ وكما ذكرنا قد تكون هناك مشابهات انتقائية لألفا 1 أو ألفا 2 أو بيتا 1... (كالوارد في الجدول)

⁶ كل من الكلونيدين والريلمينيديين هي من الإيميدازولينات التي تؤثر على المستقبلات الإيميدازولينية من النمط الأول مؤديةً إلى تثبيط أنزيمات اصطناع الكاتيكولامينات مؤديةً إلى تأثيرات خافضة للضغط الشرياني الجهازى، للمزيد من المعلومات إليكم رابط الويكيبيديا:

https://en.wikipedia.org/wiki/Imidazoline_receptor

Salbutamol, Terbutaline
Pirbuterol, Fenoterol
Salmeterol, Formoterol

β_2
agonists

الإبينفرين Epinephrine

- ❖ هو أحد الكاتيكولامينات الأربعة المُستعملة بشكل واسع.
- ❖ يُصنع الإبينفرين من التيروسين في لب الكظر، ويتحرر مع كميات قليلة من النورأبينفرين في الجريان الدموي.
- ❖ يرتبط الإبينفرين مع المستقبلات α و β .
- ❖ تختلف تأثيرات الإبينفرين حسب الجرعة، حيث:
 - جرعة صغيرة تسيطر تأثيراته على المستقبلات بيتا في الجهاز الوعائي "أي توسع وعائي".
 - جرعة كبيرة تكون التأثيرات على المستقبلات ألفا أقوى أي يحدث التقبض الوعائي.
- ← وبالتالي فإن تأثير الإبينفرين على المقاومة الوعائية المحيطية هو تأثير يعميل إلى الانخفاض في الضغط الشرياني نتيجة التوسع الوعائي.

- الكاتيكولامينات الأربعة المستعملة بشكل واسع هي الإبينفرين Epinephrine، النورأبينفرين Norepinephrine، الدوبامين Dopamine والدوبيوتامين Dobutamine.
- المركبات الثلاثة الأولى تُصنع بشكل طبيعي في العضوية كنواقل عصبية Neurotransmitters، بينما الأخير⁷ هو مركب صناعي.

التأثيرات الفارماكولوجية لـ Epinephrine

التأثيرات القلبية الوعائية (وهي التأثيرات الرئيسية له):

1. على مستوى القلب:

- يزيد قلووية العضلة القلبية بالتأثير على مستقبلات β_1 (β_1 Action: ↑ Inotropic).
- يزيد معدل ضربات القلب بالتأثير على مستقبلات β_1 (β_1 Action: ↑ Chronotropic).

⁷ أي الدوبيتامين.

⁸ Inotropic drugs affect the force of cardiac contraction.

⁹ Chronotropic drugs affect the heart rate.

← وبالتالي **يزيد نتاج القلب Cardiac Output**، وتزداد الحاجة للأوكسجين.

2. على مستوى الأوعية الدموية:

- يُقبّض الشُرَيّنات Arterioles في الجلد والأغشية المخاطية والأحشاء بالتأثير على **مستقبلات α_1** ، وبالتالي **تزداد المقاومة الوعائية المحيطية TPR**.
- يُوسّع الأوعية المغذية للكبد والعضلات الهيكلية بالتأثير على **مستقبلات β_2** ، وبالتالي **تنقص المقاومة الوعائية المحيطية TPR**.
- يُنقص الجريان الدموي إلى الكلية.

وبالتالي يكون التأثير الإجمالي للإبنفرين هو زيادة الضغط الشرياني الانقباضي Systolic BP مع نقص خفيف¹⁰ في الضغط الشرياني الانبساطي Diastolic BP.

التأثيرات على الاستقلاب:

1. على مستوى استقلاب الشحوم:

- يحرض الإبنفرين انحلال الشحوم Lipolysis بفعاليته المقلّدة لمستقبلات بيتا β_1 في النسيج الشحمي نتيجة تفعيله للأدنيل سيكلاز Adenyl Cyclase.

2. على مستوى استقلاب السكريات:

- يرفع سكر الدم عن طريق:

- نقص تحرر الأنسولين بالتأثير **على α_2** .
- زيادة تحرر الغلوكاغون بالتأثير **على β_2** .
- زيادة تحلل الغلوكوجين بالتأثير **على β_2** .

← وبهذا نجد أن الإبنفرين من **هرمونات الشدّة**، لأنه يتدخل عند نقص مستويات سكر الدم (له تأثيرات رافعة لسكر الدم).

التأثيرات على الجهاز التنفسي:

- يسبب الـ Epinephrine **توسعاً قصبياً** عن طريق التأثير مباشرةً على المستقبلات β_2 في العضلات الملس القصبية، فهو يزيل التقبّض القسبي التحسسي أو المحدث بالهستامين، وقد يكون منقذاً للحياة في الصدمة التأقية Anaphylactic Shock.

¹⁰ هنا تكون الجرعات منخفضة من الإبنفرين.

- يخفف الـ Epinephrine الزلة التنفسية Dyspnea في نوبة الربو الحادة¹¹.
- يثبط الـ Epinephrine أيضاً تحرر الوسائط التحسسية كهيستامين من الخلايا البدينة Mast Cells.

▪ تحدث التأثيرات السابقة بواسطة المرسال الثانوي الـ cAMP.

الاستعمالات السريرية لـ Epinephrine

1. توقف القلب Cardiac Arrest:
 - يمكن استعمال الـ Epinephrine لإعادة نظم القلب في حال توقف القلب لأي سبب كان.
 2. التشنجات القصية Bronchospasm:
 - يستعمل الـ Epinephrine في معالجة:
 - الصدمة التأقية Anaphylactic Shock (الخيار رقم واحد لمعالجة الصدمة التحسسية).
 - نوبات الربو الحادة.
 - يُفضل استعمال مشابهات B2 الانتقائية، مثل الألبوتيرول Albuterol في المعالجة المزمنة للربو لأن مدة تأثيرها أطول، كما أنها خالية من التأثيرات القلبية.
 3. الزرق Glaucoma:
 - يستعمل الـ Epinephrine موضعياً لإنقاص الضغط داخل العين في الزرق مفتوح الزاوية.
- يمكن إضافته إلى المخدرات الموضعية¹²، حيث أن المخدرات الموضعية بمعظمها تمتلك خصائص موسعة للأوعية، وحتى أحصل على نتيجة موضعية دون انتشار المخدر جهازياً فنحن نعمل على تقبض الأوعية عن طريق الإبنفرين.
- 👤 While the prisoner was eating a meal of glucose and thinking about the time which he will be free in it, his heart stopped when he shocked by the new of his innocent.
- 👤 Glucose= Galucoma, Free= Epinephrine, Heart stopped= Cardiac arrest, Shocked= Anaphylactic Shock

¹¹ نقص استعماله الآن لهذا الغرض بسبب وجود أدوية أكثر انتقائية لمستقبلات بيتا2.

¹² وذلك للاستفادة من تأثيره المقبض للأوعية الدموية.

نتقل الآن للحديث عن الحرائك الدوائية والتأثيرات الجانبية للإبينفرين..

الحرائك الدوائية والتأثيرات الجانبية للـ Epinephrine

1. الحرائك الدوائية:

- يتميز الـ Epinephrine ببدء تأثير سريع فهو إسعافي، مع مدة تأثير قصيرة أي أنه يتحرب سريعاً.
- يعطى وريدياً IV في الحالات الإسعافية، كما يمكن إعطاؤه أيضاً حقناً تحت الجلد¹³، أو بالأنبوب ضمن الرغامى، أو بالاستنشاق أو موضعيًا في العين.
- تُطرح مستقلباته الغير فعالة في البول كحمض الفانيليل ماندليك Vanillylmandelic Acid، والميتانفرين Metanephrine.

2. التأثيرات الجانبية:

- عصبية مركزية كالـ القلق، الخوف، التوتر، الصداع والرجفان.
- قد يسبب الـ Epinephrine نزفاً دماغياً بسبب الزيادة الملحوظة في ضغط الدم (لا سيما إذا كان من يأخذ الدواء مريض ارتفاع ضغط دم مُغَيَّب).
- يمكن للـ Epinephrine أن يسبب اضطرابات في نظم القلب خاصة عند المعالجين بالديجيتال Digitalines.
- وذمة رئوية Pulmonary Edema التي تحصل بسبب قصور القلب وبالتالي ارتشاح السوائل إلى النسيج الرئوي.

تداخلات الـ Epinephrine

1. فرط نشاط الدق:

- يمكن للـ Epinephrine أن يزيد الأعراض القلبية الوعائية لمرضى فرط نشاط الدرق، حيث يكون لدى هؤلاء المرضى (بسبب فرط نشاط الدرق) تسرع في القلب وأحياناً اضطراب في نظم القلب، وبالتالي يجب خفض جرعة الـ Epinephrine إذا كان من الضروري إعطائه لهؤلاء المرضى.

¹³ كما ذكرنا سابقاً لايتم إعطاء الإبينفرين عن طريق الفم لأنه يتحرب عن طريق أنزيمات الـ COMT و MAO ضمن الأنبوب الهضمي.

2. الكوكايين Cocaine

- تزداد التأثيرات القلبية الوعائية لل Epinephrine عند مشاركته مع الكوكايين¹⁴
- Cocaine.
- فكما نعلم أن الكوكايين Cocaine عبارة عن مقلد ودي غير مباشر، يمنع عود التقاط الكاتيكولامينات في العصبونات الأدرنجية ما قبل المشبكية وبالتالي زيادة تركيز النورأدرينالين في الشق المشبكي، وحصول تنبيه ودي شديد قد يؤدي لحصول اضطراب نظم القلب أو ارتفاع شديد في الضغط الشرياني.

3. السكري:

- يسبب ال Epinephrine زيادة في تحرر السكر من المخازن الداخلية، الأمر الذي قد يتطلب زيادة جرعة الأنسولين Insulin عند مرضى السكري، لا سيما إذا كان المريض معتمد على الأنسولين فيجب علينا في هذه الحالة تعديل الجرعات المُعطاة والمراقبة المستمرة لدى هؤلاء المرضى.

4. حاصرات بيتا:

- تمنع حاصرات بيتا β تأثيرات ال Epinephrine على مستقبلات بيتا β ، الأمر الذي يجعل تأثيرات تنبيه المستقبلات ألفا α يدون معاكسة، وبالتالي زيادة المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الشرياني¹⁵.
- فإذا أصيب مريض يأخذ حاصرات بيتا (كالأتينولول Atenolol بسبب ارتفاع الضغط) بصدمة تأقية على سبيل المثال، فإن هذا يستدعي إعطاء المريض جرعة أدرينالين Adrenaline إسعافية، ولكن مستقبلات بيتا محصورة بالأتينولول الأمر الذي يجعل تأثيرات الأدرينالين مُقتصرة على المستقبلات α فقط، وبالتالي حصول تقبض وعائي شديد بسبب إلغاء تأثير الأدرينالين على مستقبلات بيتا من النمط الثاني الموسعة للأوعية.

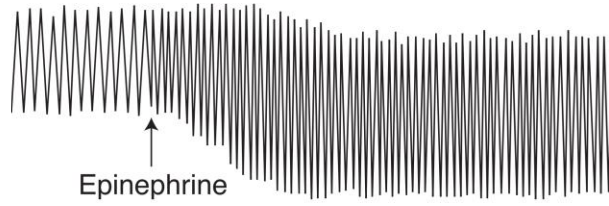
5. المخدرات الاستنشاقية:

- تزيد المخدرات الاستنشاقية حساسية القلب لتأثيرات الإبينفرين، وبالتالي حصول تسرع قلب Tachycardia.

¹⁴ أي أن المريض مدمن على الكوكايين.¹⁵ الانبساطي.

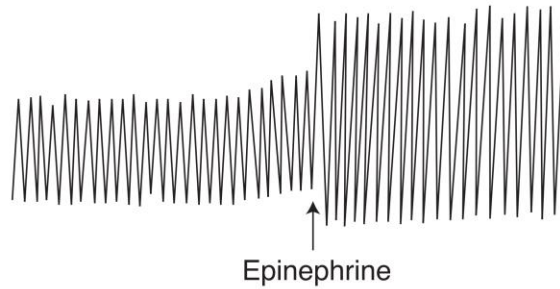
Epinephrine ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2$)

صورة رائعة من الكابلان
 "للإطلاع" توضح تأثيرات الإبنفرين
 عند إعطائه بجرعة صغيرة
 وجرعة متوسطة ومن ثم جرعة
 عالية على المستوى القلبي
 الوعائي، يكون تأثير الإبنفرين
 على مستقبلات بيتا من النمط
 واحد متساوياً في الحالات الثلاثة
 ولكن عند إعطائه بجرعات صغيرة
 فإنه يؤثر على مستقبلات بيتا
 من النمط الثاني مسبباً هبوطاً
 في الضغط الانبساطي، أما عند
 إعطائه بجرعات متوسطة فإنه
 يؤثر على مستقبلات ألفا من
 النمط الأول إضافةً إلى
 مستقبلات بيتا من النمط الثاني
 وتكون تأثيراته على مستقبلات
 ألفا من النمط الأول هي
 المسيطرة فيظهر ارتفاع طفيف
 في الضغط الانبساطي، أما عند
 إعطائه بجرعات كبيرة فإنه يؤثر
 على مستقبلات ألفا من النمط
 الأول بشكل كبير وتكون تأثيراته
 على النمط الثاني من
 مستقبلات بيتا شبه معدومة،
 وتكون أفعاله هنا قريبة جداً من
 أفعال النورإبنفرين.



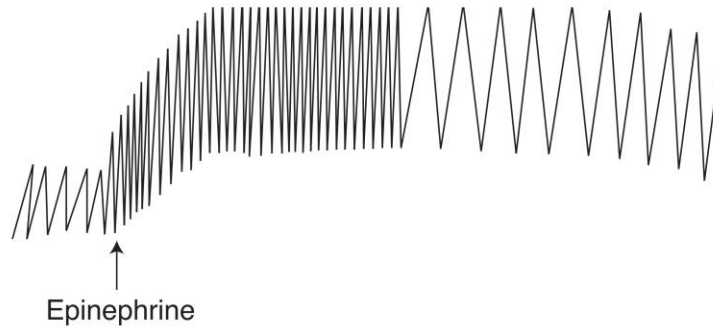
- β_1 : \uparrow HR, \uparrow SV, \uparrow CO, \uparrow pulse pressure
- β_2 : \downarrow TPR, \downarrow BP

Figure II-3-5a. Effect of Low-dose Epinephrine on Heart Rate and Blood Pressure



- β_1 : \uparrow HR, \uparrow SV, \uparrow CO, \uparrow pulse pressure
- β_2 : \downarrow TPR, \downarrow BP
- α_1 : \uparrow TPR, \uparrow BP

Figure II-3-5b. Effect of Medium-Dose Epinephrine on Heart Rate and Blood Pressure



- α_1 : \uparrow TPR, \uparrow BP
- Potential reflex bradycardia
- β_1 : \uparrow HR, \uparrow SV, \uparrow CO, \uparrow pulse pressure
- β_2 : \downarrow TPR, \downarrow BP

Figure II-3-5c. Effect of High-dose Epinephrine Is Similar to Norepinephrine



النورإبنفرين Norepinephrine

- ❖ هو الناقل العصبي الرئيسي Neurotransmitter للأعصاب الأدرنجية، لذلك يفترض من الناحية النظرية أن يؤثر على جميع المستقبلات الأدرنجية.
- ❖ لكنه من **الناحية العملية** عندما يُعطى بجرعات علاجية عند الإنسان، تكون **المستقبلات α هي الأكثر تأثراً** بالإضافة إلى بيتا من النمط الأول **دون أن يؤثر على مستقبلات بيتا من النمط الثاني.**

التأثيرات الفارماكولوجية لـ Norepinephrine

التأثيرات القلبية الوعائية:

1. التأثيرات الوعائية:

- يحصل **تقبض وعائي شديد** لمعظم السرير الوعائي، مؤدياً إلى زيادة في المقاومة الوعائية المحيطية TPR نتيجة التأثير على مستقبلات ألفا من النمط الأول α_1 effect وبالتالي ارتفاع الضغط الشرياني.
- ، يسبب الـ Norepinephrine تقبضاً وعائياً **أكبر** من الـ Epinephrine، لأن الـ Norepinephrine **لا** يحرض التوسع الوعائي المعاكس الناجم عن تنبيه مستقبلات β_2 في الأوعية الدموية المغذية للعضلات الهيكلية¹⁶.

2. التأثيرات القلبية (منعكس مستقبلات الضغط (Baroreceptor reflex):

- يزيد الـ Norepinephrine قلووية¹⁷ العضلة القلبية Contractility في النسيج القلبي المعزول، في حين أن هذا التأثير يكون ضئيلاً أو حتى معدوماً في الكائن الحي.
- وذلك لأن التأثير الناجم عن ارتفاع الضغط الشرياني¹⁸ يُحرض **زيادة انعكاسية في الفعالية المبهمة¹⁹ Vagal Activity** من خلال تنبيه مستقبلات الضغط.

¹⁶ فكما ذكرنا، النورأدرينالين لا يؤثر على بيتا2.

¹⁷ بشكل أدق يزيد كل من النظم القلبي والقلوية القلبية.

¹⁸ نتيجة تنبيه مستقبلات ألفا من النمط الأول.

¹⁹ لوجود توازن بين الفعالية الودية ونظيرة الودية.

- هذا البطء الانعكاسي للقلب Reflex Bradycardia يكفي لمعاكسة التأثيرات الموضعية لـ Norepinephrine على نظم القلب Chronotropic Effect، ولكن هذه المعاوضة الانعكاسية لا تلغي التأثيرات الإيجابية للدواء "أي النورابينفرين" على قلووية العضلة القلبية Inotropic Effect.
- أي أن الزيادة في عدد ضربات القلب موجودة ولكنها ليست كبيرة، نتيجة الفعالية المبهمة.

← يكون التأثير الإجمالي للنورابينفرين **زيادة الضغط الشرياني الانقباضي والانقباضي**.

3. تأثير المعالجة المسبقة بال Atropine (حاصر للتأثير نظير الودي):

إذا أعطي الـ Atropine (الذي يقوم بحصر نقل التأثيرات المبهمة نظيرة الودية) قبل الـ Norepinephrine، فإن تأثير هذا الأخير على القلب يكون أكثر وضوحاً (مثلاً تسرع القلب Tachycardia) لو لم يتم إعطاء الأتروبين.

التأثيرات على الجهاز التنفسي:

يُفسر التأثير الضعيف لـ Norepinephrine على مستقبلات β_2 عدم فعاليته في معالجة الربو القصبي، أي ليس لديه القدرة لتوسيع القصبات.

الاستعمالات السريرية لـ Norepinephrine

- ☒ يمكن أن يُستعمل الـ Norepinephrine لمعالجة الصدمة، لأنه يزيد المقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي يزيد الضغط الشرياني.
- ☒ ولكن يفضل استعمال الـ Dopamine أو الـ Metaraminol لأنهما لا يخفضان الصبيب الدموي الكلوي كما يفعل الـ Norepinephrine²⁰.
- ☒ لا يستعمل الـ Norepinephrine في معالجة الربو.
- ☒ عندما يستعمل الـ Norepinephrine كدواء، فإنه يدعى أحياناً الليفارتيرنول Levarterenol.

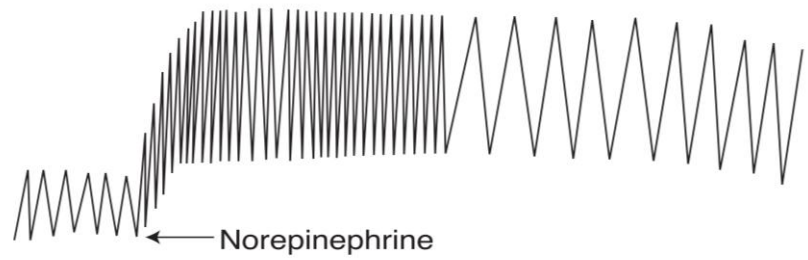
👉 Leave your "NO State" in the Shack.
 👉 Leave= levarterenol, NO= Norepinephrine, Shack= SHoke

²⁰ حيث أن الدوبامين يوسع الأوعية الكلوية أما النورأدرينالين فهو يقبض الأوعية الكلوية.

الحرائك الدوائية لـ Norepinephrine

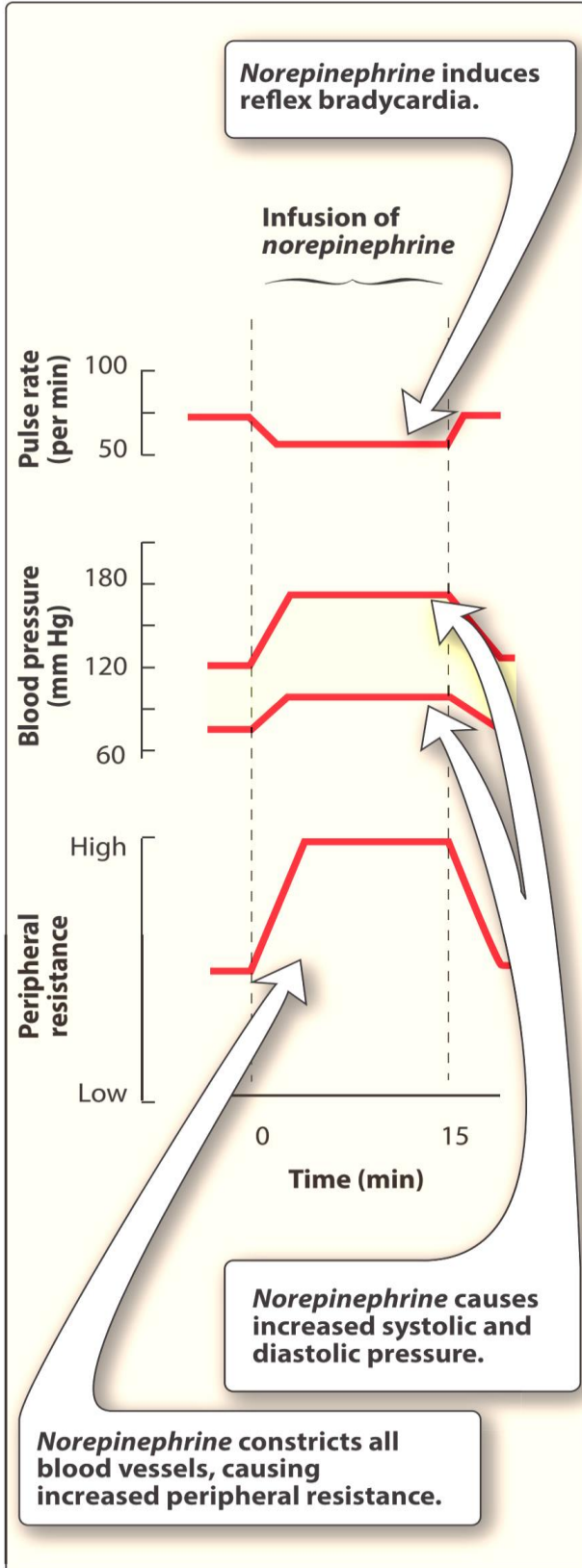
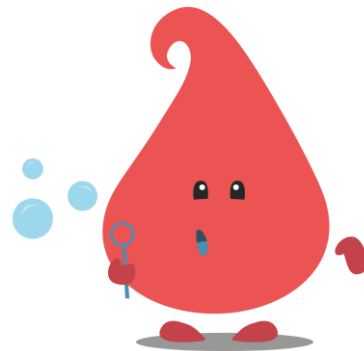
- ✕ يمكن إعطاء الـ Norepinephrine وريدياً IV، لبدء التأثير السريع، حيث يبدأ تأثيره بعد 1-2 دقيقة من نهاية التسريب الوريدي، وبالتالي الطريق الوريدي هو الطريق المفضل.
- ✕ يمتص بشكل ضئيل بعد الحقن تحت الجلد SC، في حين أنه يتخرب في الأمعاء إذا أعطي بالطريق الفموي.

Norepinephrine (α_1 , α_2 , β_1)



- α_1 : \uparrow TPR, \uparrow BP
- β_1 : \uparrow HR, \uparrow SV, \uparrow CO, \uparrow pulse pressure
- Potential reflex bradycardia
- No effect on β_2

صورتان للاطلاع توضحان تأثير النورإبنفرين على المستوى القلبي الوعائي، حيث نلاحظ زيادة في المقاومة الوعائية المحيطية وفي الضغطين الانقباضي والانبساطي، كما نلاحظ زيادة في النظم القلبي والقلوصية، ولكن الزيادة في النظم القلبي تعاكس بالفعالية المبهمة.



الإيزوبروتيرينول Isoproterenol

- ❖ مشابه تركيبياً صنعياً مباشراً، ينبّه بشكل رئيسي مستقبلات β_1 و β_2 ويكون تأثيره ضعيف على مستقبلات α .
- ❖ عدم انتقائيته هي إحدى سلبياته التي تحد كثيراً من استعماله.

التأثيرات الفارماكولوجية لـ Isoproterenol

التأثيرات القلبية الوعائية:

- يؤدي إلى زيادة نظم القلب HR وقلوصيته Contractility بالتنبيه الشديد للقلب، وبالتالي يؤدي إلى زيادة نتاج القلب CO.
- ← بالتالي فإنّ فعاليتها مشابهة لـ Epinephrine، لذلك فهو مفيد في معالجة الحصار الأذيني البطيني Atrioventricular Block وتوقف القلب Cardiac Arrest.
- يوسّع الشريّانات في العضلات الهيكلية بالتأثير على المستقبلات بيتا من النمط الثاني β_2 effect مؤدياً إلى نقص المقاومة المحيطية TPR.

يمكن أن يزيد الـ Isoproterenol الضغط الشرياني الانقباضي (بسبب تأثيره المنبه للقلب) بشكل طفيف، لكنه ينقص الضغط الشرياني الانبساطي بشكل كبير، وبالتالي يحصل هناك فرق كبير بين الضغط الانقباضي والانبساطي.

التأثيرات الرئوية:

- يوسّع القصبات بشكل سريع بالتأثير على مستقبلات بيتا من النمط الثاني β_2 action، لذلك فهو يمتلك فعالية مشابهة لـ epinephrine في معالجة نوبات الربو الحادة عندما يعطى بالاستنشاق²¹ أو الطرق الخلالية²².
- يستمر التأثير السابق لمدة ساعة تقريباً كما يمكن تكرار الجرعة.
- يمكن أن يزيد تحلل الشحوم وزيادة سكر الدم ولكن ليس لهذه التأثيرات أهمية سريرية.

²¹ الطريق الموصى به.

²² ولكن بوجود منبهات بيتا2 الانتقائية التي يكون تأثيرها محدّد على القصبات دون القلب، لم يعد الـ Isoproterenol مستعملاً بكثرة.

الاستعمالات السريرية لـ Isoproterenol

ⓧ لتنبية القلب في الحالات الإسعافية (في حال

عدم توفر الأدرينالين مثلاً).

ⓧ استعماله نادر كموسع قسبي.

الحراك الدوائية لـ Isoproterenol

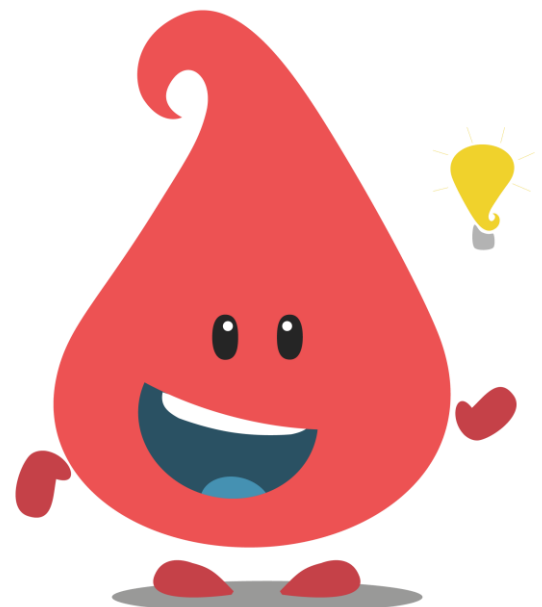
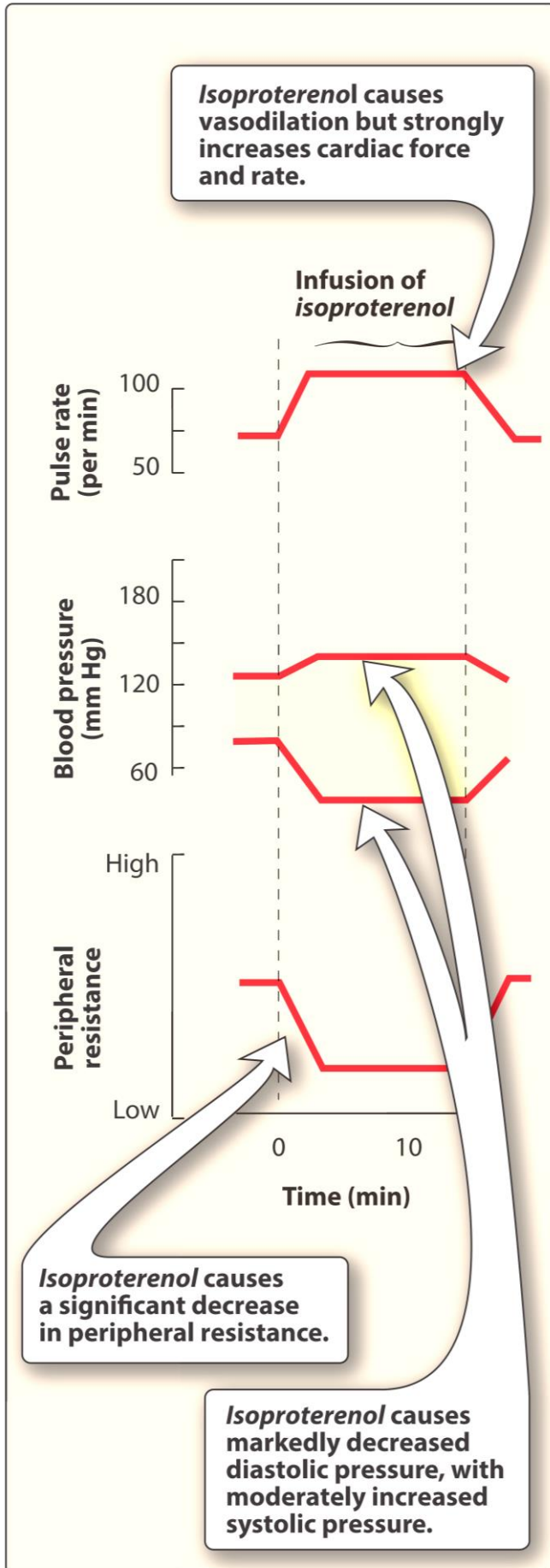
ⓧ يمكن إعطاؤه بالطرق الخلالية والاستنشاق

وطريق تحت اللسان.

ⓧ يشكل ركيزة ضعيفة لل COMT وهو لا يتأثر

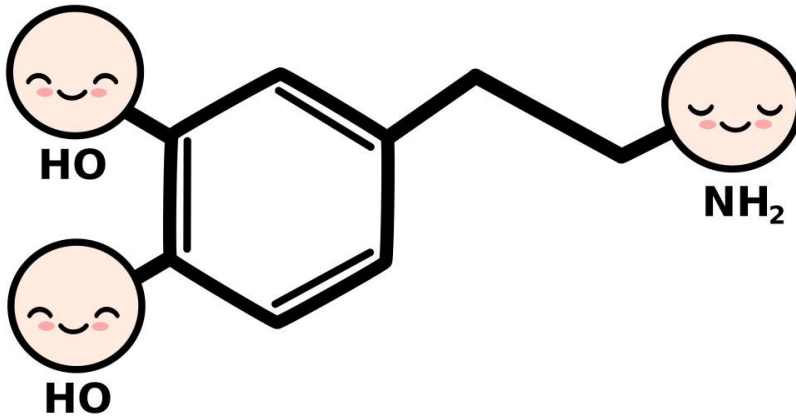
بالـ MAO.

توضح الصورة جانباً تأثيرات الإيزوبروتيرنول على الجهاز القلبي الوعائي حيث نلاحظ أنه يزيد النظم القلبي، كما يزيد الضغط الانقباضي بشكل طفيف وينقص المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الانبساطي بشكل كبير.

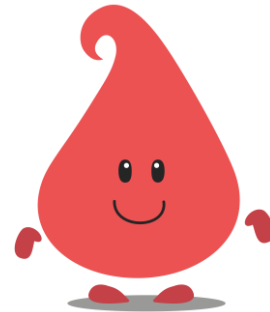


الدوبامين Dopamine

- ❖ الناقل العصبي في العصبونات الدوبامينرجية Dopaminergic، والذي يصنع في الجهاز العصبي المركزي CNS، ولبّ الكظر.
- ❖ هو أحد الكاتيكولامينات.
- ❖ يوجد العديد من المستقبلات النوعية للدوبامين، وهي (D1, D2, D3, D4, D5).
- ❖ ولكن يمكن للدوبامين أيضاً أن ينبّه المستقبلات الأدرينرجية، حيث يقوم بـ:
 - (1) يجرعات عالية بإحداث تقبّض وعائي، وذلك نتيجة مستقبلات نتييه α_1 .
 - (2) يجرعات منخفضة بتنبيه مستقبلات β_1 القلبية.
 - (3) كما يمكن للدوبامين أن ينبّه مستقبلات β_2 ²³.
- ❖ تتواجد المستقبلات D1 و D2 في السرير الوعائي المحيطي الكلي والمساريقي، حيث يسبب توسّعاً وعائياً²⁴.
- ❖ تتواجد المستقبلات D1 أيضاً في العصبونات الأدرينرجية ما قبل المشبكية، حيث يتداخل تفعيلها مع تحرر النور إبينفرين Norepinephrine.



البنية الكيميائية للدوبامين..
حيث نلاحظ نواة البيروكاتيكول المميزة
لهذه المركبات ^__^



²³ لكن تأثيراته الرئيسية تتركز على المستقبلات القلبية β_1 ، ومستقبلات α_1 الوعائية.

²⁴ لاحظ أن الدوبامين ينبّه مستقبلات α_1 مما يؤدي إلى تقبّض الأوعية، وينبّه مستقبلات D1 و D2 ويسبب توسّعاً وعائياً.

التأثيرات الفارماكولوجية للدوبامين

التأثيرات القلبية الوعائية:

- يمارس الدوبامين تأثيره المنبه على مستقبلات β_1 القلبية مؤدياً إلى:
 - زيادة نظم القلب HR، أي أنه يؤثر على المقاتية Chronotropic Effect.
 - زيادة القلوصية Contractility، أي أنه يؤثر على التقلص العضلي Inotropic Effect.
 - فهو يزيد من النتاج القلبي، مؤدياً إلى ازدياد الحاجة للأوكسجين O_2 .
- ينبه الدوبامين بجرعات أكبر مستقبلات α_1 في الجهاز الوعائي Vasculature ويسبب تقبضاً وعائياً Vasocontraction، وزيادة في المقاومة الوعائية المحيطية TPR.

التأثيرات الكلوية والحشوية:

- **يوسّع الدوبامين شريينات الكلية والأحشاء** نتيجة تفعيل مستقبلاته النوعية ($D_1 + D_2$).
- **لا تتأثر هذه المستقبلات بحاصرات α أو β** ، لذلك يكون الدوبامين مفيداً في معالجة الصدمة shock، حيث أنه يرفع الضغط الدموي الشرياني، وبنفس الوقت يحافظ على الجريان الدموي للكلية والأحشاء الأخرى، وذلك حتى يحسن الجريان الدموي الإكليلي، فهو يحافظ على وظيفة الكلية بشكل جيد (حيث أن الصدمة قد تترافق مع زيادة الفعالية الودية التي تؤثر على وظيفة الكلية).
- توجد في الكلية **مستقبلات دوبامينرجية** مشابهة لما يوجد في العقد الذاتية والجهاز العصبي المركزي.

الاستعمالات السريرية للدوبامين

1. الدواء المختار في معالجة الصدمة:

- يستخدم في معالجة الصدمة Shock، حيث يُعطى **بالتسريب المستمر**، وهو رافع للضغط الشرياني باليتين:
- (1) تنبيه مستقبلات β_1 القلبية مؤدياً إلى زيادة نتاج القلب CO.
- (2) تنبيه مستقبلات α_1 الوعائية مؤدياً إلى زيادة المقاومة الوعائية المحيطية TPR.

2. يحسّن التروية الدموية في الكلية والأحشاء:

• حيث يؤدي إلى:

(1) زيادة معدل الرشح الكبي GFR.

(2) إطراح الصوديوم Sodium Diuresis.

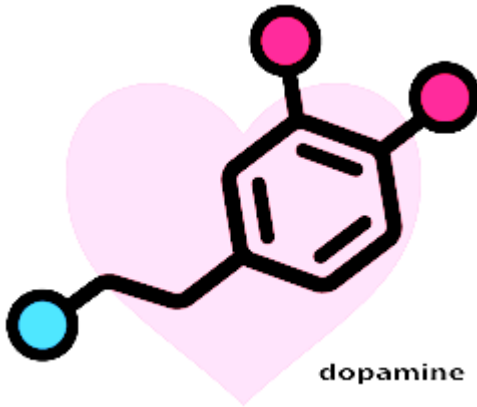
• لذلك يعتبر أفضل بكثير من النورإبينفرين، لأن النورإبينفرين ينقص الجريان الدموي الكلوي (عن طريق التقبض الوعائي الكلوي) مما يؤثر على الوظيفة الكلوية.

التأثيرات الضارة للدوبامين

✗ الجرعات الزائدة من الدوبامين تعطي تأثيرات **مشابهة للتنبيه الودي**.

✗ يُستقلب بواسطة إنزيمات الـ COMT والـ MAO إلى **حمض الهوموفانيليك Homovanilic Acid**، لذلك تكون التأثيرات غير المرغوبة عابرة (كالغثيان، ارتفاع الضغط الشرياني، اضطرابات النظم).

💧 I was shocked when he stole my wallet and the said "it's mine", but it was the 1st time in my life when I improved immediately after the shock.
 💧 1st= Drug of choice, Mine= Dopamine, Shocked= Drug for shock, Improve= increase the blood flow to kidney.



تذكر أن الدوبامين هو الدواء المختار في
علاج الصدمة * _ *



والآن نستعرض بشكل سريع أهم المشابهات والمقلّدات الودية الأخرى....

المشابهات والمقلّدات الودية الأخرى

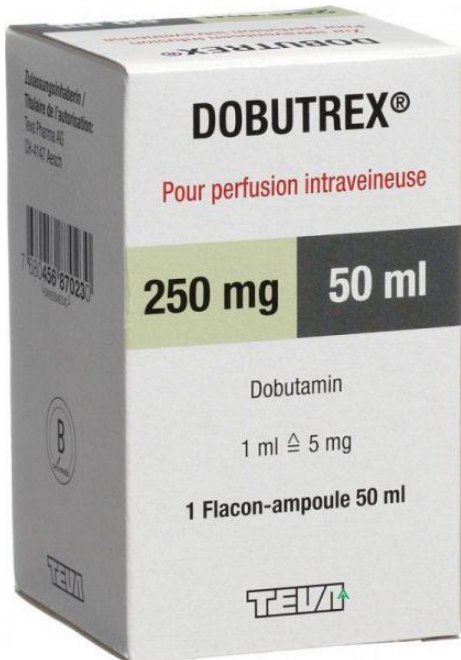
الدوبوتامين Dobutamine

✗ هو مركب صنعي، ينبّه انتقائياً مستقبلات β_1 القلبية²⁵، فهو يزيد من نظم القلب ونتاجه CO.

✗ يستعمل سريريا:

- لزيادة نتاج القلب في قصور القلب الاحتقاني CHF (Congestive Heart Failure).
 - لزيادة قلوصلية القلب Contractility بعد جراحة القلب.
- ✗ يزيد الدوبوتامين نتاج القلب مع زيادة بسيطة للنظم القلبي، فهو لا يزيد من الحاجة للأوكسجين، وهي ميزة رئيسية بالمقارنة مع المقلّدات الودية.
- ✗ لأنّ زيادة الحاجة للأوكسجين عند مريض مصاب بقصور القلب الاحتقاني سيزيد وضعه سوءاً.

- يجب الحذر عند استعمال الدوبوتامين عند المرضى المصابين بالرجفان الأذيني Atrial Fibrillation، لأنّه يزيد من النّقل الأذيني البطيني Atrioventricular Conduction، فهو قد يزيد الحالة سوءاً.
- The bat has a perfect control on his wings when it flies, although it fails to see anything.
- The Bat= Dobutamine, control= Contractility, fails= Congestive Heart Failure.



تذكر أن الدوبوتامين يستخدم في معالجة قصور القلب الاحتقاني وأنّه يزيد نتاج القلب مع زيادة بسيطة في النظم القلبي * _ *

²⁵ كما أنّ له بعض التأثيرات على مستقبلات β_2 .

الأوكسيميتازولين Oxymetazoline

- ✗ هو مركب صناعي، ينبّه انتقائياً جميع مستقبلات ألفا (وبشكل خاص α_1 ²⁶).
- ✗ تعتمد آلية تأثيره على التنبيه المباشر لمستقبلات α في الأوعية المغذية لمخاطية الأنف والملتحمة (مؤدياً إلى تقبضها) لإنقاص الجريان الدموي (أي تخفيف الاحتقان الأنفي أو تخفيف احمرار العين).
- ✗ لذلك يستعمل موضعياً بصورة رئيسية في العين والأذن كمقبض وعائي.
- ✗ فهو يوجد في العديد من المركبات، التي تستعمل في:
 - العين، كقطرات عينية لتخفيف احمرار العين الناجم عن السباحة²⁷ أو الرش²⁸ أو العدسات اللاصقة.
 - الأنف، في الإرداذ الأنفي كمضاد احتقان.
- ✗ يُمتص الأوكسيميتازولين إلى الجريان الدموي بغض النظر عن طريق الإعطاء.
- ✗ قد يسبب العصبية والصداع واضطرابات النوم، لذلك فإن استعمالاته الجهازية شبه معدومة.
- 👉 Not every girl can make the line of the eyeliner perfectly; some effects of the eyeliner may stuck in the nose of some girls wrongly.
- 👉 Line= Oxymetazoline, Eyeliner= Eye drop, Nose= Nose Drop.



تذكر أن
الأوكسيميتازولين
يستعمل كمضاد
احتقان وفي
حالات احمرار
العين..



²⁶ مابين قوسين من كلام الدكتور وهو كلام غير دقيق علمياً، فهو يؤثر على مستقبلات ألفا على نحو متساوي.

²⁷ بسبب وجود الكلور في مياه المسابح.

²⁸ الذي قد يترافق مع التهاب الملتحمة.

الفينيل إفرين Phenylephrine

✗ هو مركب صناعي، يرتبط بصورة رئيسية بمستقبلات ألفا (α_1 أكثر من α_2).

✗ يتميز الفينيل إفرين بأنه:

(1) مقبض وعائي Vasoconstrictor.

(2) رافع للضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي.

(3) لا يؤثر على القلب لكنه يحرض بطء قلب انعكاسي خفيف Reflex Bradycardia، وذلك نتيجةً للتنبية المبهمي كرد فعل على ارتفاع الضغط الشرياني (عند إعطائه بالطرق الخلالية المختلفة Parenteral)، وهي آلية متواسطة بمستقبلات الضغط.

✗ غالباً ما يستعمل موضعياً وذلك كـ:

- مضاد للاحتقان الأنفي، حيث يحدث تقبضاً وعائياً طويل الأمد.
- موسّع حدقي.

✗ كما يستعمل جهازياً كرافع للضغط الشرياني (في حالات الصدمة مثلاً)، وفي إنهاء حالات تسرع

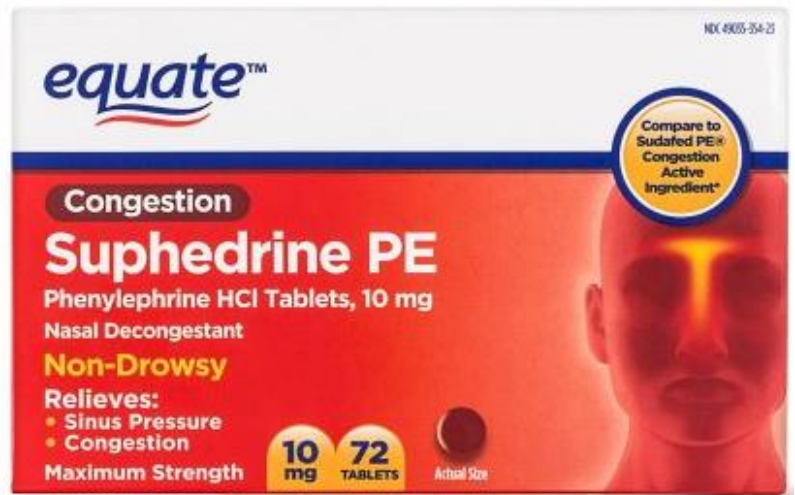
القلب فوق البطينية²⁹ (من الوصل الأذيني البطيني ومن الأذينة) Supraventricular Tachycardia.

👉 you may think that the Friday is for relaxing, but all your thoughts will disappear when you hear that your son has an injury in his eye and nose while he plays in the park, and your all day will be full of tensions.

👉 Friday= Phenylephrine, eye and nose= Eye and Nose Drop, full of Tensions= increase the Diastolic and systolic pressure,



تذكر أن الفينيل
إفرين مضاد
للاحتقان الأنفي
وموسّع للحدقة...



²⁹ لأنه يسبب بطء قلب انعكاسي.

الميتوكسامين Methoxamine

- ✗ هو مركب صناعي، يرتبط بصورة رئيسية بمستقبلات α (α_1 أكثر من α_2).
- ✗ يرفع الضغط الشرياني عن طريق تنبيه مستقبلات α_1 في الشريينات مؤدياً إلى حدوث تقبض وعائي Vasoconstriction.
- ✗ إن تأثيراته مشابهة لتأثيرات الفينيل إفرين، لذلك يمتلك تأثيرات على العصب المبهم Vague Nerve، بحيث يؤدي إلى حدوث بطء قلب انعكاسي، تجعله مفيداً في معالجة نوبات تسرع القلب فوق البطينية الانتبائية Paroxysmal Supraventricular Tachycardia³⁰.
- ✗ يستعمل أيضاً لمعكسة هبوط الضغط الشرياني أثناء الجراحة التي تتطلب استعمال المخدرات الهالوجينية العامة (مثل: الهالوتان Halothane).

- المخدرات الهالوجينية كالهالوتان تجعل القلب حساساً للكاتيكولامينات، فإذا استخدمنا أحد الملققات الودية فإن الزيادة في ضربات القلب أو ظهور اضطرابات النظم تكون شديدة.
- لكن الميتوكسامين يختلف عن معظم الأدوية الأدرينرجية الأخرى بأنه لا يحدث اضطرابات في النظم القلبي³¹ وذلك بعد استعمال هذه المخدرات.

- 👉 Some Guys think that the exam like the Friday, but then an Unknown event make them tense and run as if they are in a trace to make the better results.
- 👉 Exam= Methoxamine, Friday= the common effects between Methoxamine and Phenylephrine, Trace= the treatment of tachycardia, Unknown= the effect on the Vagus nerve, tense= the drug increase the blood pressure.



تذكر أن الميتوكسامين يستخدم في معالجة تسرعات القلب فوق البطينية وفي معكسة هبوط الضغط التالي للاستخدام الهالوتان.

³⁰ الحادة.

³¹ بسبب وجود حالة بطء القلب الانعكاسي الذي يعاكس حالة التسرع.

الكلوندين Clonidine

✗ مشابه أدرينرجي، يرتبط بمستقبلات α_2 انتقائياً.

✗ يؤثر مركزياً فيثبط المراكز المحركة الوعائية الودية، الأمر الذي ينقص التأثير الودي في المحيط.

✗ تذكر: مستقبلات α_2 بمعظمها موجودة في الغشاء قبل المشبكي، لذلك تنبيهها يؤدي إلى تثبيط إفراز النواقل العصبية الودية (النورإبنفرين)، أي أن لها دور مثبط للفعالية الودية المركزية (مثبط لتحرر الكاتيكولامينات).

✗ الاستعمالات:

- **معالجة**³² ارتفاع الضغط الشرياني الأساسي بسبب تأثيره المثبط على الفعالية الودية المركزية.
- تخفيف الأعراض المرافقة لسحب Drawal المورفينات Opiates أو البنزوديازيبينات Benzodiazepines.

- 🔥 The addicted need a help, because his life is full of tensions.
- 🔥 Need= clonidine, Addicted= to decrease the symptoms of drawl the drugs, tensions= to treat the Hypertension.



تذكر أن الكلوندين (الكاتابريسان) يستخدم لخفض الضغط الشرياني وفي تخفيض أعراض سحب المورفينات والديازيبينات.

³² على عكس جميع المقدرات الودية التي تسبب ارتفاعاً في الضغط الشرياني.

الميتابروتيرينول Metaproterenol

- ✗ يشبه الـ isoproterenol من الناحية الكيميائية، لكنه ليس من الكاتيكولامينات، لأنه لا يحتوي على حلقة الكاتيكول، أي أنه لا يتأثر بالـ COMT.
- ✗ يؤثر بصورة رئيسية على مستقبلات β_2 (أي أن تأثيراته على القلب "بمستقبلاته β_1 " ضعيفة جداً).
- ✗ يستعمل بالطريق الفموي أو بالاستنشاق Inhalation.
- ✗ يوسع القصيبات Bronchioles، ويحسن وظيفة الطرق التنفسية (بشكل أفضل من الأيزوبروترينول لأنه أكثر انتقائية لمستقبلات β_2).
- ✗ الاستعمالات:

- موسّع للقصبات في معالجة الربو Asthma.
- معاكسة التشنج القصبي Bronchospasm.
- معالجة التناذر الرئوي الانسدادي المزمن COPD.

- 👉 They invented the metro to expansive the network of traffic in Barcelona.
- 👉 Metro= Metaproterenol, Expansive= to dilate, Barcelona= a sign to bronchioles and the use of the drug for treatment the respiratory diseases.



تذكر أن الميتابروتيرينول يستخدم كموسع قصبي في علاج الربو ومعاكسة التشنج القصبي ومعالجة الـ COPD.

والآن نستعرض أهم المشابهات الودية التي تؤثر على المستقبلات β_2 والتي تتألف بدورها من نوعين "قصيرة الأمد وطويلة الأمد"..ونبدأ بالمشابهات قصيرة الأمد..

المقلدات الودية لمستقبلات β_2

المشابهات (المقلدات) قصيرة الأمد³³

الألبوتيرول، البريبوتيرول، التربوتالين

Albuterol, Pirbuterol, Terbutaline

✗ تتميز هذه الأدوية بأنها مشابهات قصيرة التأثير لمستقبلات β_2 .

✗ تدوم فترة تأثيرها وسطياً لمدة 3 ساعات.

✗ تستعمل بصورة رئيسية كموسعات قصية Bronchodilators.

✗ يمكن إعطاؤها بالإرذاذ.

✗ يكون تأثيرها الموسع للقصبات مشابهاً لتأثير مشابهات β غير الانتقائية (مثال:

الميتابروتريينول)، ولكن مع تنبيه قلبي أقل³⁴.

✗ تستعمل في علاج نوبات الربو.

✗ بشكل عام كل مقلدات β_2 موسعة للقصبات، فهي تستعمل في:

(a) معالجة الربو القصبي.

(b) معالجة التناذر الرئوي الانسدادي المزمن COPD.

👉 When the patient has an x-ray for his chest, the doctor notices a short line in the image, he tries to remember the rule of this medical case.

👉 Chest= a sign for the respiratory diseases, Line= terbutaline, Short= the short effect, Rule= Albuterol, Pirbuterol.



تذكر أن دواء السلبوتامول

... (الألبوتيرول)

حيث يعطى بشكل بخاخ لمرضى الربو

القصبي..

³³ الألبوتيرول له اسم آخر هو السالبوتامول..

³⁴ قد تسبب بعض الجرعات تأثيرات جانبية بسيطة على القلب، لأن هذه الأدوية ليست انتقائية 100٪ ولكن تأثيرها يكون أقل من الميتابروتريينول..

المشابهات (المقلدات) طويلة الأمد

السالميترو، الفورموترو

Salmeterol, Formoterol

- ✗ تتميز هذه الأدوية بأنها مشابهات انتقائية التأثير لمستقبلات β_2 .
- ✗ تدوم فترة تأثيرها وسطياً لمدة 12 ساعة "بعد جرعة واحدة بالإرذاذ" لذلك فهي تعطى مرة أو مرتين يومياً وذلك حسب الحالة.
- ✗ تستعمل كموسّعات قصبيّة Bronchodilators، شأنها شأن المقلدات التي تؤثر على هذه المستقبلات.
- ✗ يتميز السالميترو "بخلاف الفورموترو" ببدء تأثير بطيء نسبياً.
- ✗ تستعمل هذه المقلدات في العلاج الأساسي الوقائي لمرض الربو "لتخفيف شدة وتواتر النوبات"، وليس لعلاج نوبات الربو لأن بدء تأثيرها بطيء.
- ✗ ينصح بعدم إعطائها كمعالجة وحيدة فهي فعالة بشكل كبير عند مشاركتها مع الستيروئيدات القشرية corticosteroids حيث تعطى هذه الستيروئيدات عن طريق الاستنشاق³⁵.
- ✗ في الحالات الشديدة التي لا تستجيب للستيروئيدات القشرية عن طريق الاستنشاق، يمكن إعطاء الستيروئيدات جهازياً عن طريق الفم أو وريدياً.
- ✗ حيث نستفيد من تأثيرات الستيروئيدات القشرية كمضادات التهاب.

■ لأن الآلية الإمراضية للربو، تتضمن التشنج القصبي (نستعمل مشابهات β_2 كموسّعات قصبية) وزيادة المفرزات المخاطية والوذمة (نستعمل الستيروئيدات القشرية لإيقاف تصنيع اللوكوترينات).

✗ يعتبر هذان الدواءان المختاران في معالجة الربو الليلي Nocturnal Asthma، عند المرضى

العرضيين Symptomatic Patients، الذين يتناولون أدوية أخرى للربو.

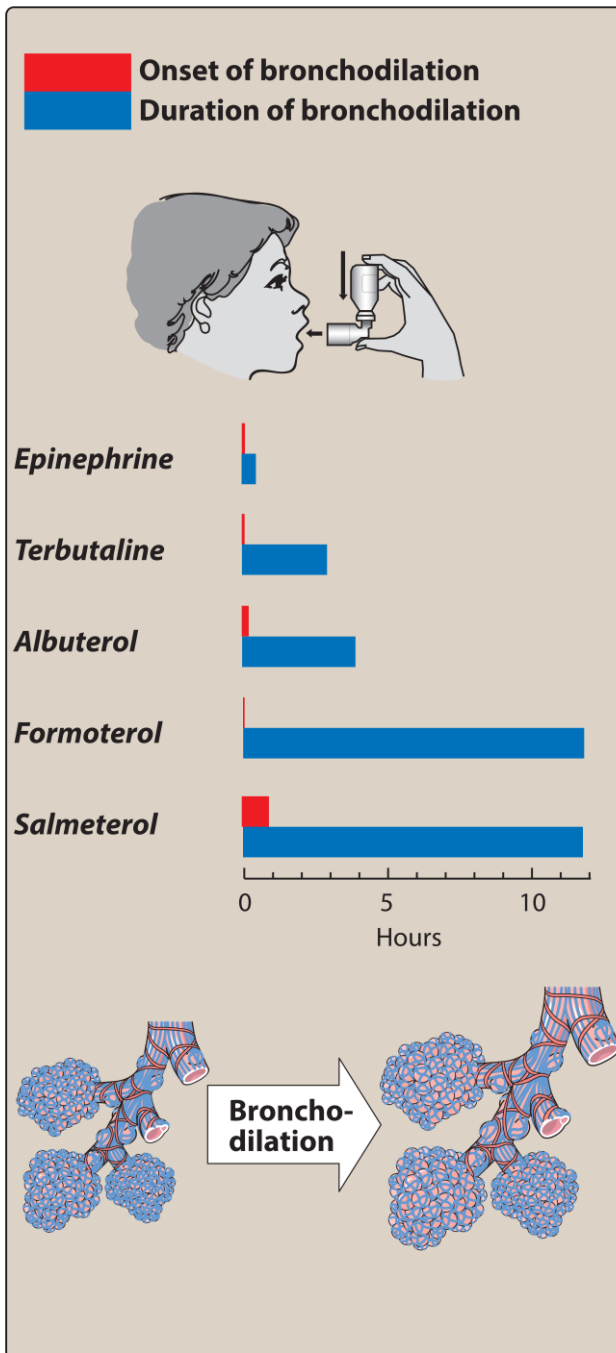
👤 Salim always stays awake at night, to form a good slogan for his brand.

👤 Salim= Salmeterol, Night= Nocturnal Asthma, Form= Formoterol, Brand= the effect on the bronchioles.

³⁵ إن استعمال الستيروئيدات القشرية على المدى البعيد له تأثيرات جانبية ضارة، لذلك يفضل استعمالها عن طريق الاستنشاق، وعدم استعمالها جهازياً إلا في الحالات القصوى....



تذكر أن السالموتيرول هو الدواء المختار في معالجة الربو الليلي.



صورة رائعة توضح الفرق بين الألبوتيرول والتريبتالين من جهة، وبين الفورموتيرول والسالميتيرول من جهة الأخرى، حيث نلاحظ الاختلاف في كل من مدة التأثير (استدامة التأثير)، وفي المدة التي يحتاجها الدواء لكي يظهر تأثيراته، فمقلدات مستقبلات بيتا من النمط الثاني الانتقائية تقسم إلى قصيرة الأمد يدوم تأثيرها لمدة 3 ساعات، وإلى طويلة الأمد يدوم تأثيرها لمدة 12 ساعة، كما نلاحظ أن السالموتيرول يحتاج إلى وقت كبير نسبياً لكي تبدأ تأثيراته بالظهور.

وبعد أن انتهينا من المشابهات الأدرينرجية المباشرة، ننتقل إلى الآلية الثانية للمشابهات....

المشابهات الأدرينرجية ذات التأثير غير المباشر

Indirect-Acting Adrenergic Agonists

❖ تعمل من خلال التأثير غير المباشر، حيث تعمل على:

- زيادة تحرر النور إبينفرين من النهايات العصبية قبل المشبكية.
- تثبيط عود التقاط النور إبينفرين.

❖ تقوم هذه الأدوية بزيادة تأثيرات النور إبينفرين المنتج في العضوية، عن طريق زيادة تركيزه في

الشق المشبكي، ولكنها لا تؤثر مباشرة على المستقبلات بعد المشبك.

❖ تتكوّن هذه الأدوية من:

- الأمفيتامين Amphetamine.
- التيرامين³⁶ Tyramine.
- الكوكائين Cocaine.

الأمفيتامين Amphetamine

تعتمد آلية تأثيره على إحداث تنبيه ودي شديد عن طريق:

- زيادة تحرر النور إبينفرين من المخازن داخل الخلوية.
- منع التقاط النور إبينفرين.

التأثيرات الدوائية:

عصبية مركزية:

زيادة التنبه Alertness، نقص الإحساس بالتعب fatigue، نقص الشهية Appetite، الأرق Insomnia.

محيطية³⁷:

زيادة الضغط الشرياني BP بشكل ملحوظ، نتيجة التأثير على مستقبلات α في الأوعية الدموية

³⁶ الموجود في العديد من المواد الغذائية.

³⁷ مشابهة لتأثيرات النور أدرينالين.

ومستقبلات β في القلب.

الاستعمالات السريرية:

- **فرط الحركة عند الأطفال³⁸ Hyperactivity:** مما يؤدي إلى غياب الانتباه والتركيز عند الأطفال على الفعاليات والنشاطات المفيدة، فيتم معالجتهم من أجل زيادة التركيز والتنبه لديهم.
- **النوم الانتيابي Narcolepsy:** حيث يكون المريض في قمة نشاطه ثم فجأة يقع في نوبة من النوم³⁹، فهنا نلجأ إلى زيادة التنبيه بالأمفيتامين.
- **ضبط الشهية Appetite:** يقوم بإنقاص الشهية، والمساعدة بتخفيف الوزن.

لقد تم إدخال هذا العقار في الأدوية المساعدة على تخفيف الوزن، كما يتم استخدامه من الطلاب في فترات الامتحان عند شعورهم بالجوع، ولكن تم منع استخدام هذا الدواء لأنه يسبب الإدمان.

- Tamim is a fitness athlete who helps the people to be more active, but he always falls asleep because he gets very tired.
- Tamim= Amphetamine, fitness= the control of appetite, Active= Hyperactivity, Falls asleep= the treatment of Narcolepsy.



تذكر أن الأمفيتامين يستخدم في علاج فرط الحركة والنوم الانتيابي وفي تخفيف الشهية.

³⁸ مرض نفسي عصبي إلى حد ما.

³⁹ على عكس الحالة الطبيعية التي يشعر الإنسان فيها بالنعس ومن ثم يخلد للنوم.

التيرامين Tyramine

- ✗ تعتمد آلية تأثير التيرامين على زيادة تحرر النورإبينفرين من المخازن داخل الخلوية.
- ✗ ليس له أي أهمية دوائية، لكنه مهم لأنه موجود في الأغذية المخمرة fermented food كالجبنة والخمر.
- ✗ يُؤكسد عادةً بال-MAO في القناة المعوية المعوية "أي يتخرب فيها".

الكوكائين Cocaine

- ✗ من المخدرات التي تحدث الإدمان، كما يستخدم كمخدر موضعي.
- ✗ يتميز عن بقية المخدرات الموضعية بقدرته على حصر ال-ATPase (التي تتفعل بحركة شوارد الصوديوم Na^+ والبوتاسيوم K^+)، وإن هذه القنوات المفعلة بال-ATPase ضرورية لالتقاط النورإبينفرين.
- ✗ عند تثبيط ال-ATPase، يتراكم النورإبينفرين في المسافة المشبكية مؤدياً إلى زيادة الفعالية الودية، وتقوية تأثيرات الإبينفرين و النورإبينفرين، كما تزداد أيضاً مدة تأثير الإبينفرين والنور إبينفرين، لذلك تعطي جرعات صغيرة من الكاتيكولامينات تأثيرات ضخمة جداً عند شخص يتناول الكوكائين.
- ✗ يمكن للكوكائين (مثل الأمفيتامين) أن يرفع الضغط الشرياني بسبب التأثير على مستقبلات α في الأوعية الدموية ومستقبلات β في القلب.
- وبعد أن انتهينا من المشابهات الأدرينرجية المباشرة، ننتقل إلى الآلية الثالثة للمشابهات....

المقلدات الأدرينرجية ذات التأثير المختلط

Mixed-Action Adrenergic Agonists

❖ تعمل المقلدات الأدرينرجية ذات التأثير المختلط على:

- زيادة تحرر النورإبينفرين من النهايات العصبية ما قبل المشبكية بتأثير غير مباشر.
- تنبيه المستقبلات الأدرينرجية على الأغشية بعد المشبكية بتأثير مباشر.

❖ من هذه الأدوية:

- الإيفدرين Ephedrine والسودوفيدرين Pseudoephedrine.
- الميتارامينول Metaraminol.

الإيفدرين Ephedrine والسودوفيدرين Pseudoephedrine

- ❑ قلويدات نباتية، يتم تركيبها كيميائياً في الوقت الحاضر.
- ❑ وهما يتميزان بتأثير مختلط:
 - ✓ زيادة تحرر النور إبينفرين.
 - ✓ تنبيه جميع المستقبلات الأدرينية α و β .
- ❑ لا يحتويان على نواة البيروكاتيكول، وبالتالي فهما لا يتخربان بالـ COMT والـ MAO، وهذا يؤدي إلى تطاول مدة التأثير.
- ❑ يمتصان بشكل ممتاز بعد الإعطاء الفموي لأنه لا يتخربان بالأنزيمات السابقة في الأنبوب الهضمي.
- ❑ يعبران إلى الجهاز العصبي المركزي، حيث تستطيع عبور BBB بشكل أكبر من الكاتيكولامينات، مؤديةً إلى تأثيرات عصبية مركزية.
- ❑ يُطرح الإيفدرين غالباً بدون تبدل في البول، بينما يخضع السودوفيدرين للاستقلاب في الكبد قبل طرحه في البول.

التأثيرات

- ❑ يسبب الإيفدرين زيادة في الضغط الشرياني الانقباضي والانبساطي بسبب التقلص الوعائي والتنبيه القلبي، كما أن له تأثير مقبض وعائي موضعي.
- ❑ يسبب الإيفدرين توسعاً في القصبات، لكنه أقل قوةً من الأدرينالين أو الأيزوبروترينول، وأبطأ منهما.
- ❑ يقوّي الإيفدرين القدرة الانقباضية للقلب.
- ❑ يحسن القدرة الحركية في الوهن العضلي الوخيم Myasthenia gravis، وخاصة عند استعماله بالمشاركة مع مثبطات الكولين إستيراز.

- ✗ ينته الإيفدرين الجهاز العصبي المركزي بشكل خفيف⁴⁰، مسبباً زيادة التنبيه Alertness ، نقص الإحساس بالتعب fatigue والأرق Insomnia.
- ✗ يحسن الإيفدرين الأداء الرياضي، ولكن استخدامه يخضع لضوابط محددة لدى الرياضيين المحترفين لكي لا يتعبر من المنشطات.

الاستعمالات

يستعمل الإيفدرين في:

- المعالجة المزمنة للربو لمنع حدوث التوبات، ولكنه لا يفيد عند حدوث النوبات لأن بدء تأثيره بطيء.
- مضاد احتقان للأنف (تأثير مقبض وعائي موضعي).
- رفع الضغط الشرياني في حالات الصدمة.

يستعمل السودوفيدرين في:

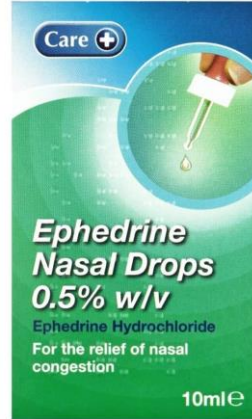
- بشكل رئيسي كمضاد لاحتقان الأنف والجيوب الأنفية أو نفيير أوستاش.

ملاحظات:

- تناقص استعمال الإيفدرين بسبب توفر مستحضرات أفضل (أكثر قوة مع تأثيرات جانبية أقل كالدوبامين في حالة الصدمة، ومقلدات
- يتم تحويل Pseudoephedrine إلى Methamphetamine بشكل غير شرعي.
- الميثمفيتامين Methamphetamine مادة تسبب الإدمان، وقد تستعمل كمخدرات.
- لذلك يجب وضع بعض القيود على استعمال Pseudoephedrine.
- 🔴 the boy loves playing sodoko with his sick friend, so he gets a nasal congestion.
- 🔴 Sodoko= Pseudoephedrine, congestion= to treat the nasal congestion.
- 🔴 David was shocked by the news of converting of the bank to ATM machine.

⁴⁰ تأثيرات الإيفدرين المركزية أقل من السودوفيدرين.

David = Ephedrine, shocked = treatment of shock, converting = decongestant, ATM = treatment of asthma.



تذكر أن الإفردين يستخدم كمضاد احتقان أنفي وفي معالجة الربو، أما السودوفدرين ينحصر استخدامه السريري كمضاد احتقان الأنف والجيوب ونفير أوستاش.



تذكر مسلسل Breaking bad، الذي يقوم على صناعة والتر وايت للمثامفيتامين (الميث الأزرق)، وكيف كان مروجو المخدرات حريصين على أن يكون الميث نقياً (أي أن لا يكون سيدوفيدرين).

Overview *_*

أهم المقلدات الأدرينرجية

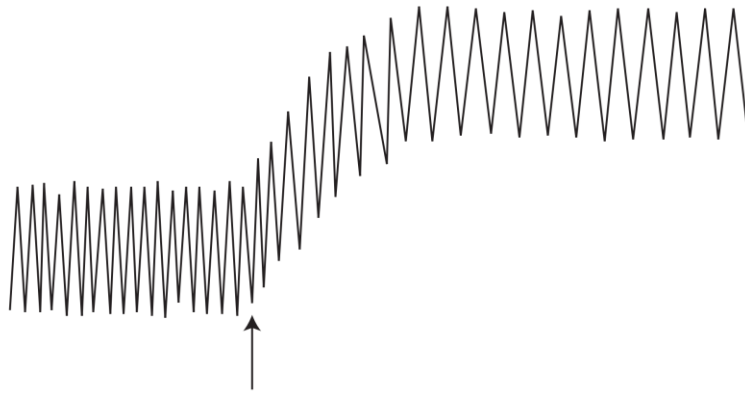
الدواء	المستقبل	الاستعمال السريري
الأدرينالين	α_1, α_2 β_1, β_2	نوبات الربو الحادة الصدمة التاقية الزرق مفتوح الزاوية مع المخدرات الموضعية

النورأدرينالين	α_1, α_2 β_1	معالجة الصدمة
الإيزوبروتنول	β_1, β_2	منبه للقلب
الدوبامين	Dopaminergic α_1, β_1	الصدمة قصور القلب الاحتقاني رفع الضغط الشرياني
الدوبوتامين	β_1	قصور القلب الاحتقاني
الأوكسيميتازولين	α_1	مضاد احتقان الأنف
الفينيل إفرين	α_1	مضاد احتقان الأنف رفع الضغط الشرياني معالجة تسرع القلب فوق البطيني
الميتوكسامين	α_1	تسرع قلب فوق بطيني
الكلونيدين	α_2	معالجة ارتفاع الضغط الشرياني (المقلد الودي الوحيد المستخدم لهذا الغرض)
الميتابروتيرينول	$\beta_1 < \beta_2$	معالجة تشنج القصبات والربو
الألبوتيرول ⁴¹ ، البريبوتيرول، التربوتالين	β_2	معالجة التشنج القصبي (تأثير قصير الأمد)
السالميترو، الفورموترو	β_2	معالجة التشنج القصبي (تأثير طويل الأمد)
الأمفيتامين	$\alpha, \beta, \text{CNS}$	فرط الحركة عند الأطفال النوم الانتيابي ضبط الشهية
الإفدرين والسودوفدرين	$\alpha, \beta, \text{CNS}$	الربو معالجة احتقان الأنف رفع الضغط الشرياني

⁴¹ الألبوتيرول له اسم آخر هو السالبوتامول..

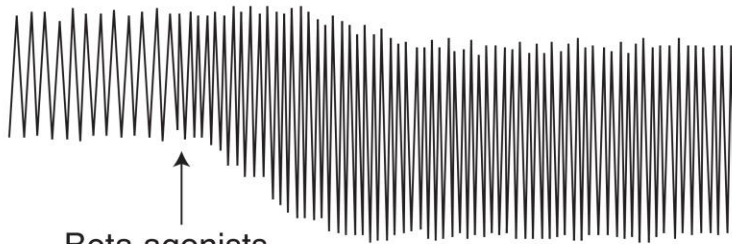
أهم المستقبلات لمقلدات β الأدرينرجية

النسيج	نمط المستقبل	الفعل	الفعل المعاكس
القلب: <ul style="list-style-type: none"> الجيوب والـ AV سبيل التوصيل الخلايا الليفية العضلية 	β_1	زيادة الفعالية الذاتية زيادة التوصيل الأمتوماتيكي زيادة القدرة التقلصية	المستقبلات الكوليرجية
العضلات الملساء الوعائية	β_2	توسع الأوعية	مستقبلات α الأدرينرجية
العضلات القصية الملساء	β_2	توسع القصات	المستقبلات الكوليرجية
الكلى	β_1	زيادة الرينين	مستقبلات α_1 الأدرينرجية
الكبد	β_2	زيادة تقويض السكريات زيادة تحلل الشحوم	مستقبلات α_1 الأدرينرجية
النسيج الشحمي	β_2	زيادة تحلل الشحوم	مستقبلات α_2 الأدرينرجية
العضلات الهيكلية	β_2	ازدياد قبط البوتاسيوم ازدياد تحلل السكر يوسع الشرايين في العضلات الهيكلية	
العضلة الهدبية للعين	β_2	التقلص	المستقبلات الكوليرجية
السبيل المعدي المعوي	β_2	إنقاص الحركية	المستقبلات الكوليرجية
الحويصل الصفراوي	β_2	التقلص	المستقبلات الكوليرجية
المثانة	β_2	التقلص	المستقبلات الكوليرجية
الرحم	β_2	التقلص	الأوكسيتوسين

 α_1 activation (e.g., Phenylephrine)

- α_1 : \uparrow TPR, \uparrow BP
- Potential reflex bradycardia
- No change in pulse pressure

توضح الصورة أعلاه تأثيرات مقلدات الـ α_1 على الضغط الشرياني حيث تسبب تقبضاً وعائياً مؤدياً إلى ازدياد الضغط الشرياني، الأمر الذي قد يسبب بقاء قلب انعكاسي، أما مقلدات الـ α_2 فهي تخفف الإطلاق الودي المركزي مسببة انخفاضاً في الضغط.



Beta agonists

- β_1 : \uparrow HR, \uparrow SV, \uparrow CO, and \uparrow pulse pressure
- β_2 : \downarrow TPR, \downarrow BP

توضح الصورة أعلاه تأثير مقلدات بيتا الغير انتقائية على الضغط الشرياني، حيث تسبب مستقبلات β_1 ازدياداً في النتاج القلبي وارتفاعاً في نبض الضغط، أما مستقبلات β_2 فتسبب توسعاً وعائياً وهبوطاً في الضغط الوسطي.



تجميع أفكار *_

أوكسيميتازولين، فينيل إفرين، ميتوكسامين، كلونيدين، ميتابروتيرنول، ألбутيرول، بربوتيرول، تيربوتالين، سالاميتيرول، فورميتيرول، أمفيتامين والإفدرين.	المركبات غير الكاتيكولامينية
إبنفرين، النورإبنفرين، الدوبامين، الأمفيتامين والإفدرين.	مقلدات ألفا وبيتا معاً
أوكسيميتازولين (لكنه نوعي أكثر لألفا من النمط واحد)	مقلدات ألفا غير الانتقائية
الإيزوبروتيرنول	مقلدات بيتا غير الانتقائية
ميتوكسامين والفينيل إفرين	مقلدات ألفا من النمط الأول
الكلونيدين	مقلدات ألفا من النمط الثاني
الدوبيامين	مقلدات بيتا من النمط الأول
سالبوتامول، تيربوتالين، بربوتيرول، سالاميتيرول، فينوتيرول والميتابروتيرنول	مقلدات بيتا من النمط الثاني
الدوبامين	الدواء المختار في معالجة الصدمة
السالميتيرول والفورميتيرول	الدواء المختار في معالجة الربو الليلي
الكلونيدين	الدواء الوحيد الخافض للضغط الشرياني
الإبنفرين، النورإبنفرين، الدوبامين، الفينيل إيفرين، الإفيدرين	أدوية تستخدم في علاج الصدمة
إبنفرين، البروتيرول، بربوتيرول، تربوتالين	أدوية تستخدم في علاج الربو الحاد
سالميتيرول، فورميتيرول، أفيدرين	أدوية تستخدم في علاج الربو المزمن
أوكسيميتازولين، فينيل إيفرين.	أدوية تستخدم كقطرات عينية
أوكسيميتازولين، فينيل إيفرين، إفيدرين، السودوفيدرين	أدوية تستخدم كمضادات احتقان أنفية
إبنفرين، ميتوكسامين	أدوية تستخدم في التخدير
إبنفرين، إيزوبروتيرنول، دوبتامين	تأثيرات إيجابية على القلب
فينيل إيفرين، ميتوكسامين	أدوية لعلاج تسرع القلب
ميتابروتيرنول	ربو / COPD

الدوبيتامين

الدواء الذي يزيد نتاج القلب دون النظم

دوّن ملاحظاتك

إلى هنا تنتهي محاضرتنا...

نتمنى أن نكون قد حقننا الفائدة لكم * __ *

لا تنسونا من صالح دعائكم * __ *



RBCs

الجهاز العصبي الذاتي (المعاكسات الأدرينرجية)



4/4/2018

د. سفير حبيب

11

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم *

نتابع معكم في هذه المحاضرة الجديدة من مادة الأدوية، بعد أن تحدّثنا عن مقلّدات الودي في محاضرتنا السابقة سنتناول في هذه المحاضرة معاكسات الودي وهي المحاضرة الأخيرة في الجهاز العصبي الذاتي *_، باسمه تعالى نبدأ..

الفهرس

العنوان	رقم الصفحة
حاصرات ألفا	2
حاصرات ألفا 1	6
حاصرات ألفا 2	9
حاصرات بيتا	10
حاصرات بيتا 1	15
فيديوهات + أوفر فيو	20



بعد أن أنهينا المقلدات الودية في المحاضرة السابقة، نتقل لدراسة المعاكسات الودية...

المعاكسات الأدرينرجية Adrenergic Antagonists

❖ تعاكس هذه الأدوية نشاط الجهاز العصبي الودي بإحدى الآليتين:

- حصر المستقبلات الأدرينرجية (حاصرات المستقبلات وذلك بآلية **تنافسية مباشرة**).
 - تثبيط الفعالية الودية عن طريق التداخل بتحرر الناقل العصبي في المسافة المشبكية أو عود التقاطه من قبل العصبونات ما قبل المشبك (أي تعمل بآلية **غير مباشرة**).
 - ❖ ترتبط حاصرات المستقبلات الأدرينرجية بالمستقبلات بشكل **عكوس أو غير قابل للعكس**، وبالتالي تمنع تفعيل هذه المستقبلات بالكاتيكولامينات داخلية المنشأ.
 - ❖ يمكن تمييز عدة مجموعات من الحاصرات التنافسية، وذلك حسب **الألفة تجاه المستقبلات**:
 - حاصرات المستقبلات الأدرينرجية α (α Adrenergic Blockers).
 - حاصرات المستقبلات الأدرينرجية β (β Adrenergic Blockers).
 - وهناك أدوية تحصر نوعي المستقبلات السابقين معاً، لذلك فالاستعمالات السريرية للحاصرات غير الانتقائية محدودة في الوقت الحالي.
- سندرس في هذه المحاضرة بدايةً حاصرات ألفا ثم نتقل لدراسة حاصرات بيتا...

حاصرات المستقبلات الأدرينرجية α

α Adrenergic Blockers

❑ تقوم هذه الدوية **بحصر المستقبلات الأدرينرجية ألفا α** وهي تقسم إلى:

- **حاصرات انتقائية** لأحد نوعي المستقبلات ألفا، حيث أن أغلبها يؤثر انتقائياً على α_1 والبعض منها يؤثر انتقائياً على α_2 .
- **حاصرات غير انتقائية** حيث تؤثر على جميع المستقبلات ألفا كالفينوكسي بنزامين والفتولامين.

❑ تنقص حاصرات المستقبلات ألفا عموماً **المقوية الودية في الأوعية الدموية**، مؤديةً إلى حدوث توسع وعائي وتناقص المقاومة الوعائية المحيطية TPR وهبوط ضغط، مما يؤدي إلى حدوث **تسرع قلب انعكاسي Reflex Tachycardia**، وإن تسرع القلب الحادث هو أحد **التأثيرات الجانبية** الغير مرغوبة للحاصرات ألفا.

سندرس بدايةً حاصرات ألفا غير الانتقائية ثم نتقل لدراسة حاصرات ألفا الانتقائية...

أولاً: حاصرات ألفا غير الانتقائية

الفينوكسيبنزامين Phenoxybenzamine:

- يحصر المستقبلات الأدرينرجية α_1 بعد المشبكية و α_2 قبل المشبكية.
- يظهر تأثيره بعد بضع ساعات من حقنه بالطرق الخالية، ويستمر لمدة 24 ساعة تقريباً بعد جرعة واحدة.
- يُنقص المقاومة الوعائية المحيطية "منقصاً الضغط الشرياني"¹، الأمر الذي يؤدي إلى حدوث تسرع قلب انعكاسي Reflex Tachycardia كتأثير جانبي.
- عندما يحصر المستقبلات الأدرينرجية α_2 قبل المشبكية المثبطة في القلب، فإنه يؤدي إلى زيادة تحرر النورأدرينالين، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة نتاج القلب نتيجة تنبيه مستقبلات β_1 القلبية (تكون هذه المستقبلات غير محصورة على عكس مستقبلات ألفا).
- يعاكس تأثيرات الأدرينالين الذي يحدثها على مستقبلات ألفا، حيث أن:
 - ✓ الأدرينالين يسبب تقبضاً وعائياً عند تنبيهه مستقبلات α_1 ، ولكنه يحدث توسعاً وعائياً إذا نبّه مستقبلات β_2 .
 - ✓ أما الفينوكسي بنزامين، فإنه يمنع التقلص الوعائي الذي يحدثه الأدرينالين على مستوى α_1 ، بينما لا يؤثر على التوسع الوعائي الناجم عن تنبيه مستقبلات β_2 وبالتالي ينخفض الضغط الشرياني.
- لا يعاكس تأثيرات النورأدرينالين المقبضة للأوعية، لأنه لا يملك "أي النورأدرينالين" تأثيراً موسعاً وعائياً على مستوى β_2 ، وإنما:
 - يقوم الفينوكسي بنزامين بإنقاص تأثيرات النورأدرينالين المقبضة للأوعية نتيجة حصر المستقبلات ألفا.
 - كما أن تأثيرات النورأدرينالين القلبية على مستوى β_1 تبقى دون معاكسة²، وفي الوقت نفسه يقوم الفينوكسي بنزامين بزيادة تركيز النورأدرينالين بحصره لمستقبلات α_2 .
- لا يملك أي تأثير معاكس للأيزوبروتيرينول (لأن الأخير مشابه لمستقبلات β فقط).

¹ تذكر أن المستقبلات ألفا 1 تعمل على تقبض الأوعية، وبالتالي حصرها يُنقص المقاومة الوعائية المحيطية والضغط.

² لأن الفينوكسي بنزامين لا يحصر بيتا

ذكر الدكتور أن تأثير الفينوكسيبنزامين الحاصر لمستقبلات α_1 غير تام لأنه يزيد من تركيز النورإينفرين في الوقت نفسه الذي يحصر فيه المستقبل، وإن زيادة تركيز النورإينفرين تؤدي إلى حدوث تنافس ما بينه وبين الفينوكسيبنزامين على مستقبلات α_1 ، مما يؤدي إلى إزاحة جزء من الفينوكسيبنزامين عن هذه المستقبلات حيث يحل محلها النورأدرينالين (هذا الكلام غير دقيق وهو من كلام الدكتور، لأن الفينوكسيبنزامين يحصر مستقبلات ألفا على نحو غير تنافسي).

الاستعمالات السريرية:

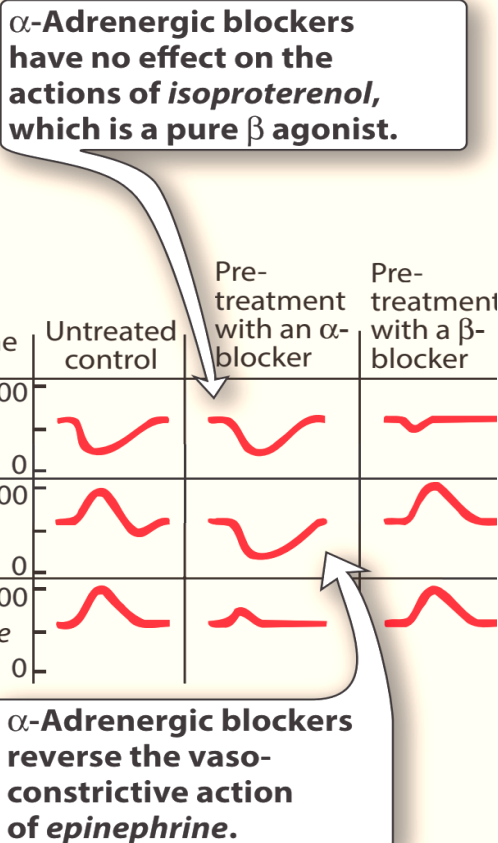
- يُستعمل في **معالجة ورم القواتم pheochromocytoma**³، حيث:
 - ✓ يُستعمل قبل العمل الجراحي على النوب **للسيطرة على نوبات ارتفاع الضغط الشرياني** المتوقعة نتيجة تحرر الكاتيكولامينات أثناء العمل الجراحي.
 - ✓ كما يكون مفيداً في المعالجة المزمنة لهذه الأورام، خاصةً عندما تكون هذه الخلايا الورمية منتشرة، وبالتالي العمل الجراحي غير ممكن.
- يكون أحياناً فعالاً في **معالجة داء رينو Raynaud Disease**، حيث نستفيد من تأثيره الموسّع للأوعية.

التأثيرات الضارة:

قد يسبب هبوط ضغط انتصابي Postural Hypotension وتسرع قلب انعكاسي Reflex Tachycardia، لذلك **يمنع استعماله عند وجود نقص في الجريان الاكيلي**، لأنه يسبب تسرع القلب ويزيد من عمله وحاجته للـ O_2 ، مما يؤدي إلى تفاقم الأزمة، وحدوث الخناقات الصدرية أو احتشاء القلب.

صورة رائعة توضح كيف أن الفينوكسيبنزامين يعاكس تأثيرات الأدرينالين على الأوعية، وينقص تأثيرات النورأدرينالين على الأوعية، ولا يملك أي تأثير على إيزوبروتيرنول.

³ وهو ورم مفرز للكاتيكولامينات من قبل خلايا مشتقة من لب الكظر.

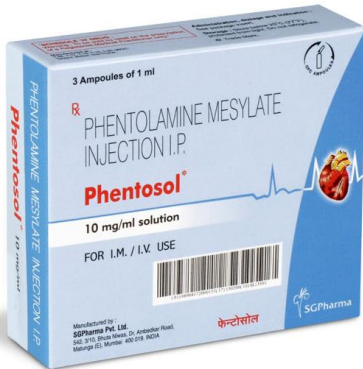




تذكر أن الفينوكسيبنزامين يستخدم في علاج ورم القواتم وفي علاج داء رينو، كما يمنع استعماله ممن يعانون من نقص في الجريان الدموي الإكليلي (لاحظ صورة القلب على العلبة الدوائية).

الفتولامين⁴ Phentolamine:

- يحصر المستقبلات الأدرينية α_1 بعد المشبكية و α_2 قبل المشبكية، **يشكل تنافسي**.
- يظهر تأثيره بعد **4 ساعات** من إعطائه.
- قد يسبب الهبوط الانتصابي للضغط Postural Hypotension وتسرع قلب انعكاسي Reflex Tachycardia.
- **يعاكس جزئياً تأثيرات الأدرينالين**، لأنه يحصر مستقبلات ألفا على نحو تنافسي.
- يُستعمل في المعالجة قصيرة الأمد لورم القواتم، وقد يكون فعالاً أحياناً في معالجة داء رينو.
- قد يسبب اضطرابات في النظم القلبي⁵ مع ألم خنأقي Angina Pain.
- **يُمنع استعماله** عند وجود نقص في الجريان الإكليلي (أي وجود ألم خنأقي).



تذكر أن الفتولامين هو حاصر تنافسي لمستقبلات ألفا، يستخدم في علاج ورم القواتم وداء رينو، وهو يسبب اضطرابات نظم قلبية.

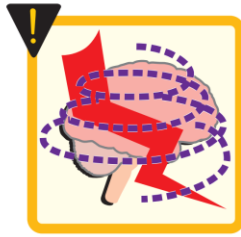
- حاصرات المستقبلات ألفا غير النوعية:
- فينو (يعني وينو) أمين وفينو بنزيمادبي أعطيهن ألفين.
- فينو أمين = فينو كسيبنزامين، فينو = فتولامين.
- والألفين دليل أنهن غير انتقائيتين.

⁴ مشابه بتأثيراته للفينوكسي بنزامين.

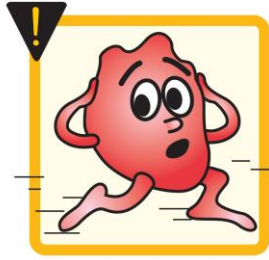
⁵ نتيجة تنبيه مستقبلات β_1 .

التأثيرات غير المرغوبة لحاصرات α غير الانتقائية:

Orthostatic hypotension



Dizziness and headache



Tachycardia



Sexual dysfunction

- هبوط الضغط الانتصابي.
- تسرع قلب Tachycardia.
- الدوار Vertigo.
- اضطرابات جنسية⁶ كتثبيط القذف أو القذف الراجع.

توضح الصورة جانباً التأثيرات غير المرغوبة لحاصرات ألفا غير الانتقائية.

ثانياً: حاصرات ألفا الانتقائية

حاصرات المستقبلات الأدرينية α_1

تحصر المستقبلات الأدرينية α_1 بشكل **تنافسي**، وهي تشمل:

1. حاصرات خافضة للضغط الشرياني:

- يستعمل **البرازوسين Prazosin والدوكسازوسين Doxazosin والتيرازوسين Terazosin** في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني.
- تنقص هذه الأدوية المقاومة الوعائية المحيطية، وتخفف الضغط الشرياني **بارخاء العضلات**.
- **الملساء في الشرايين والأوردة.**
- يتميز الدوكسازوسين Doxazosin **بمدّة التأثير الأطول بين هذه الأدوية.**

- وقت بتروح رحلة على نهر السين أو وقت بتشتري هارد جمو 1 تيرا بألف ليرة بس، ما عاد أدوق طعم التوتر.
- سين = برازوسين، تيرا = تيرازوسين، أدوق = دوكسازوسين.
- والألف يعني بيحصروا بس ألفا واحد.

⁶ نتيجة حصر مستقبلات ألفا في القناة الدافقة وإضعاف تقلص العضلات الملس، تذكر أنّ في عملية القذف عند الذكر: نظير الودي مسؤول عن انتصاب (نعوظ) القضيب (كونه موسّع وعائي وآلية الانتصاب تعتمد على الأوعية الدموية)، والودي مسؤول عن القذف (كونه يعمل على تقلص العضلات الملس).

2. حاصرات تُستعمل في معالجة ضخامة البروستات الحميدة:

- يستعمل **الألفوزوسين Alfuzosin والتامسولوسين Tamsulosin** لمعالجة ضخامة البروستات الحميدة Benign Prostatic Hyperplasia. (فوزي وتامر عندن ضخامة بروتستات).
- حيث يتم التأثير على **مستقبلات $\alpha 1A$** (وخاصةً التامسولوسين)، وهذه المستقبلات توجد بشكل رئيسي في العضلات الملساء في عنق المثانة والبروستات⁷.
- التامسولوسين يملك **التأثير الأضعف على الضغط الشرياني**، بسبب تأثيره الانتقائي على المستقبلات $\alpha 1A$.

■ تتميز هذه الأدوية جميعها بأنها ذات تأثيرات ضعيفة على نتاج القلب والصبيب الدموي الكلوي بالمقارنة مع حاصرات α غير الانتقائية.



تذكر أن البرازوسين يستخدم في علاج ارتفاع الضغط الشرياني، أما التامسولوسين فيستخدم في علاج ضخامة البروستات الحميدة.



أولاً: الاستعمالات السريرية في خفض الضغط:

- يمكن استعمال البرازوسين Prazosin والدوكسازوسين Doxazosin والتيرازوسين Terazosin في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني.
- يمكن لمعظم هذه الأدوية عند إعطائها للمرة الأولى "أول جرعة"، أن تحدث **هبوطاً في الضغط الانتصابي Orthostatic Hypotension**، وقد يحدث الإغماء Syncope.
- يُسمّى التأثير السابق **بتأثير الجرعة الأولى Dose Effect - 1st**.

⁷ ذكرنا سابقاً ونذكر لاحقاً: أن غدة البروستات تحوي نسيجاً عضلياً وفي ضخامة البروستات يتقلص هذه النسيج ومع الضخامة يضغطان على الإحليل. إن التعصيب الودي للبروستات يعمل على تقلص النسيج العضلي لذا نعمل على حصره عند مرضى ضخامة البروستات.

- يمكن تجنب هذا التأثير (**تأثير الجرعة الأولى 1st-Dose Effect**) عن طريق:
 - البدء بإعطاء الدواء بجرعة صغيرة (**ربع أو ثلث الجرعة الاعتيادية**).
 - تناول الدواء مساءً قبل النوم.

معظم مرضى ارتفاع الضغط الشرياني هم من المسنين الذين يعانون بالأصل من اضطرابات في التوازن، وإن إعطاء هذه الأدوية الخافضة للضغط الشرياني لهم، قد تسبب لهم رضوض وأذيات نتيجة الإغماء الحاصل بسبب هذه الأدوية، أي أن اضطرابات التوازن لديهم شكلت عاملاً مساعداً على حدوث الإغماء ومن ثم ما يترتب عنه من أذيات، لذلك نلجأ إلى إعطائها قبل النوم.

- إن استعمال هذه الأدوية **لوحدها** قد يزيد خطر حدوث قصور القلب الاحتقاني congestive heart failure (CHF).
- لذلك غالباً ما يتم المشاركة بين هذه الحاصرات وبين أدوية مُستخدمة مسبقاً لدى المريض، مثل **حاصرات بيتا** (التي تنقص من نتاج القلب) أو **المُدرّات** (التي تنقص من احتباس الماء والصوديوم)، مما يعطينا أفعالاً تآزرية عند المشاركة بينها، كما يمكن **ثانويًا** المشاركة مع **حاصرات الكلس** أو **مثبطات أنزيم التحويل**⁸.
- فمثلاً، يزداد التأثير الخافض للضغط الشرياني عند مشاركة البرازوسين Prazosin مع **المدرّات** Diuretics أو **حاصرات β** ، حيث يشارك البرازوسين Prazosin مع أحد المدرّات لأن البرازوسين يميل لأن يحبس الماء والصوديوم.

▪ إذاً هذه الأدوية ليست الخيار الأول في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني ولا تستعمل لوحدها، وإنما هي خيار مساعد نستخدمه بشكل مشترك مع أدوية موجودة مسبقاً.

ثانياً: الاستعمالات السريرية في علاج ضخامة البروستات الحميد:

- يستعمل الألفوزوسين Alfuzosin والتامسولوسين Tamsulosin لمعالجة ضخامة البروستات الحميدة Benign Prostatic Hyperplasia.
- حصر مستقبلات α ينقص مقويّة العضلات الملساء في **عقن المثانة والبروستات**، الأمر الذي يحسّن جريان البول ويخفف من احتباس البول.

⁸ المقصود: Angiotensin-converting enzyme

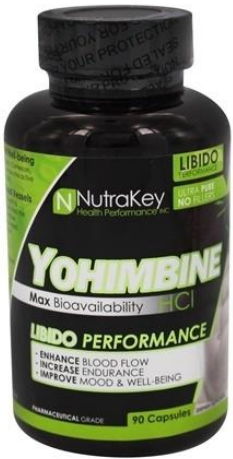
- يتميز التامسولوسين Tamsulosin **بتأثير نوعي على المستقبلات $\alpha 1A$** الموجودة في العضلات الملساء للبروستات، وكما ذكرنا سابقاً، فهو يملك التأثير الأضعف على الضغط الشرياني.

- يمكن استعمال الفيناستيريد Finasteride والدوتاستيريد Dutasteride (الذين يشبطان إنزيم 5- α Reductase الذي يحول التستوسترون إلى ديهيدروتستوسترون)، في معالجة ضخامة البروستات الحميدة، وأحياناً يكون الخيار الجراحي هو المفضل في بعض الحالات.
- فوزي وتامر عندن ضخامة بروستات. فوزي = الألفوزوسين، تامر = التامسولوسين، يستخدمهما لمعالجة ضخامة البروستات.

حاصرات المستقبلات الأدرينية $\alpha 2$

اليوهيمبين Yohimbine:

- ✗ يحصر **المستقبلات الأدرينية $\alpha 2$** ⁹ بشكل **انتقائي**.
- ✗ يستعمل أحياناً **كمنشط جنسي sexual stimulant**.
- ✗ يعمل بمستوى الجهاز العصبي المركزي، حيث يزيد الفعالية الودية المحيطية.
- ✗ يحصر بشكل مباشر مستقبلات $\alpha 2$ ، التي قد تتواجد في بعض الأوعية الدموية، لذلك يستعمل **لتخفيف التقبض الوعائي المترافق مع داء رينو**.



تذكر أن اليوهيمبين يستخدم كمنشط جنسي.

- You and hem have a bind together
- You + hem + bind = Yohimbine
- You + hem = sexual stimulant

⁹ تذكر: الكلونيدين مقلد لـ $\alpha 2$ بشكل انتقائي.

حاصرات بيتا β -adrenergic blockers

تقوم هذه الأدوية بحصر المستقبلات الأدرنجية β بشكل تنافسي، وهي تقسم إلى مجموعتين:

- ← حاصرات β غير الانتقائية Nonselective : تؤثر على مستقبلات β_1 و β_2 .
- ← حاصرات β_1 الانتقائية ¹⁰Cardioselective : تؤثر على مستقبلات β_1 .

تختلف هذه الأدوية بما يلي:

- الفعالية الداخلية المقلدة للودي.
- التأثيرات العصبية.
- الحرائك الدوائية¹¹.

تخفض هذه الأدوية الضغط الشرياني، لكنها لا تسبب هبوط الضغط الانتصابي (لا تؤثر على مستقبلات α).

لا توجد حاصرات انتقائية ل β_2 مهمة من الناحية السريرية.

الاستعمالات السريرية لحاصرات بيتا

- ارتفاع الضغط الشرياني.
- خناق الصدر Angina Pectoris (معالجة وقائية).
- اضطرابات نظم القلب Cardiac Arrhythmias.
- احتشاء القلب Myocardial Infarction.
- قصور القلب الاحتقاني Congestive Heart Failure (CHF).
- فرط نشاط الدرق Hyperthyroidism.
- الزرق Glaucoma (ارتفاع الضغط داخل العين).
- الوقاية من الشقيقة Migraine (الصداع النصفي).

ستحدث الآن عن الزمرة الأولى وهي حاصرات β غير الانتقائية...

¹⁰ سُميت بال cardioselective لأنها توجد بشكل رئيسي في القلب.

¹¹ بالإضافة لإمكانية عبور الحاجز الدماغي الدموي (قام الدكتور بإضافتها).



أولاً: حاصرات بيتا غير الانتقائية

وتشمل: البروبرانولول، التيمودول، النادولول، والمجموعين في الجملة التالية لحفظهم *-*

- تيم نادا للبرو (أخوه) ليلعب معو بكل العاب البيت.
- تيم: تيمولول نادا: نادولول برو: بروبرانولول بكل العاب البيت: حاصرة غير انتقائية لبتا.

البروبرانولول Propranolol

يشكل **النموذج التقليدي بالنسبة لحاصرات β** ، وهو يحصر مستقبلات β_1 و β_2 بشكل غير انتقائي.

أهم التأثيرات الفارماكولوجية:

1. التأثيرات القلبية الوعائية:

- ❖ نقص نتاج القلب (بطء قلب، نقص قلووية العضلة القلبية).
- ❖ نقص عمل القلب ونقص الحاجة للأكسجين وبالتالي يمكن استخدامه في معالجة خناق الصدر.
- ❖ يكون البروبرانولول Propranolol **فعالاً في تخفيف اضطرابات نظم القلب فوق البطينية**، بينما يكون غير فعالاً في اضطرابات نظم القلب البطينية.
- ❖ **من التأثيرات غير المرغوبة (الجانبية) لاستعمال البروبرانولول في مستوى الأوعية:**
 - حصر مستقبلات β في مستوى الأوعية الدموية (حصر β_2) يمنع حدوث التوسع الوعائي ← زيادة في المقاومة الوعائية المحيطية ← ينقص الجريان الدموي المحيطي أي ينقص التأثير الخافض للضغط لـ Propranolol.

2. تأثيره في الرئتين:

- ❖ حصر مستقبلات β_2 في الرئتين **يؤدي إلى حدوث تقبض** (تشنج قصبي) نتيجة معاكسة التأثيرات المنبهة للأدرينالين، لذلك **يُمنع** استعمال حاصرات β (خاصة غير الانتقائية) عند مرضى الربو أو التناذر الرئوي الانسدادي المزمن COPD.

3. تأثيره في الكلية:

- ❖ انخفاض الضغط الشرياني يسبب نقصاً في الجريان الدموي الكلوي الأمر الذي يؤدي إلى زيادة حبس الصوديوم وبالتالي زيادة حجم البلازما، فقد يسبب التأثير السابق (زيادة حجم البلازما) نقصاً في التأثير الخافض للضغط الشرياني في بعض الحالات.

لذلك نلجأ أحياناً إلى مشاركة حاصرات β مع المدرات لمنع احتباس الصوديوم (أي لخفض الضغط الشرياني) والتي تعتبر من أفضل المشاركات التي تستخدم لخفض الضغط الشرياني.

4. تأثيره على سكر الدم:

كما نعلم تنبيه β_2 يرفع مستوى سكر الدم بآليتين إما زيادة تحلل الغليكوجين أو زيادة تحرر الغلوكاغون.

وبالتالي حصر مستقبلات β_2 سيمنع حدوث هاتين الآليتين وبالتالي خفض سكر الدم.

لذلك يُعطى البروبرانولول بحذر عند مرضى السكري مع تعديل الجرعة، خاصةً مرضى السكري من النمط 1 المعتمد على الإنسولين.

عادةً يُعطى مرضى السكري إما حاصرات بيتا انتقائية أو دواء بديل غير حاصرات بيتا.

إذاً التأثيرات غير المرغوبة للبروبرانولول:

الأوعية

يمنع التوسع الوعائي وبالتالي ينخفض التأثير الخافض للضغط للبروبرانولول.

الرئتين

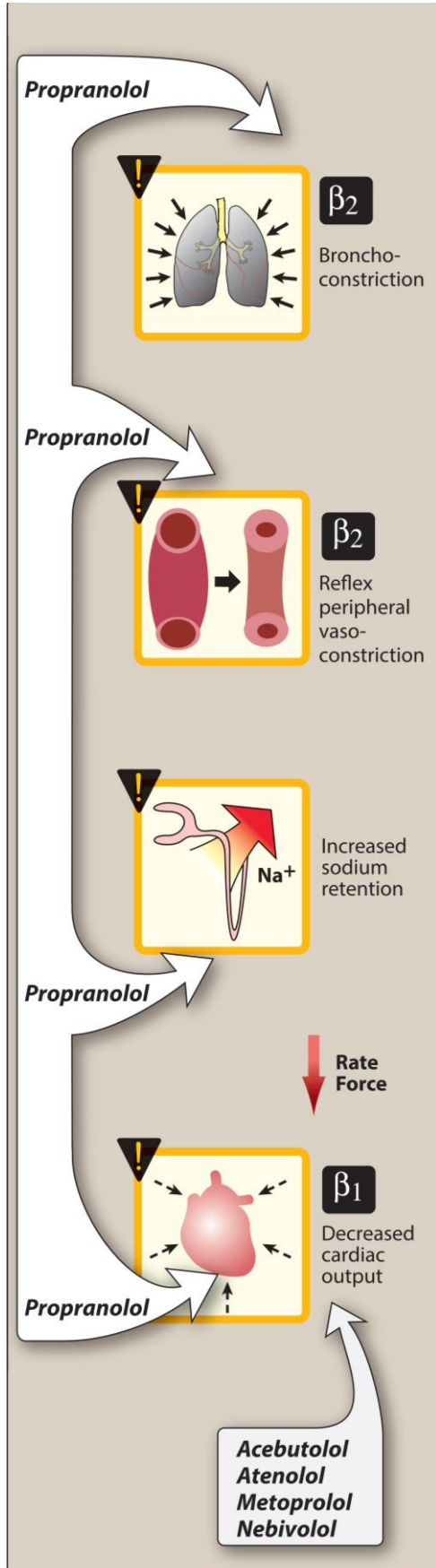
حدوث تقبض قصبي وبالتالي يمنع استعماله عند مرضى الربو.

الكلية

نقص في الجريان الدموي للكلية أي حبس الصوديوم وارتفاع حجم البلازما.

سكر الدم

يُخفض سكر الدم لذلك يجب الحذر عند استعماله مع مرضى السكري.



لاحظ الصورة جانباً التي تبين مختلف تأثيرات البروبرانولول.



الاستعمالات السريرية للبروبرانولول Propranolol:

يمكن استعمال البروبرانولول Propranolol في الحالات التالية:

1. ارتفاع الضغط الشرياني:

يؤثر بآليات متعددة (نقص نتاج القلب، تثبيط تحرر الرينين Renin، إنقاص الفعالية الودية المركزية).

2. خناق الصدر Angina Pectoris:

يُنقص البروبرانولول propranolol حاجة العضلة القلبية لـ O₂، وبالتالي فهو يخفف الألم الصدري (يكون مفيداً في المعالجة **المزمنة** " الوقائية " لخناق الصدر **المستقر**، وليس في معالجة النوبة **الحادة** حيث يُعتبر غير فعال في هذه الحالة ونعطي موسّعات أوعية).

3. فرط نشاط الدرق hyperthyroidism:

وهو زيادة في الهرمونات الدرقية تترافق مع اضطرابات في نظم القلب وقد تكون شديدة ومنها تسرع القلب، لذلك يكون البروبرانولول propranolol وبقية حاصرات β فعالة في **تثبيط التنبيه الودي الذي يحدث في فرط نشاط الدرق** وتخفيف التظاهرات القلبية. قد تكون حاصرات β منقذة للحياة في **العاصفة الدرقية Thyroid Storm** (زيادة شديدة جداً في الهرمونات الدرقية) من خلال الوقاية أو معالجة اضطرابات نظم القلب الخطيرة.

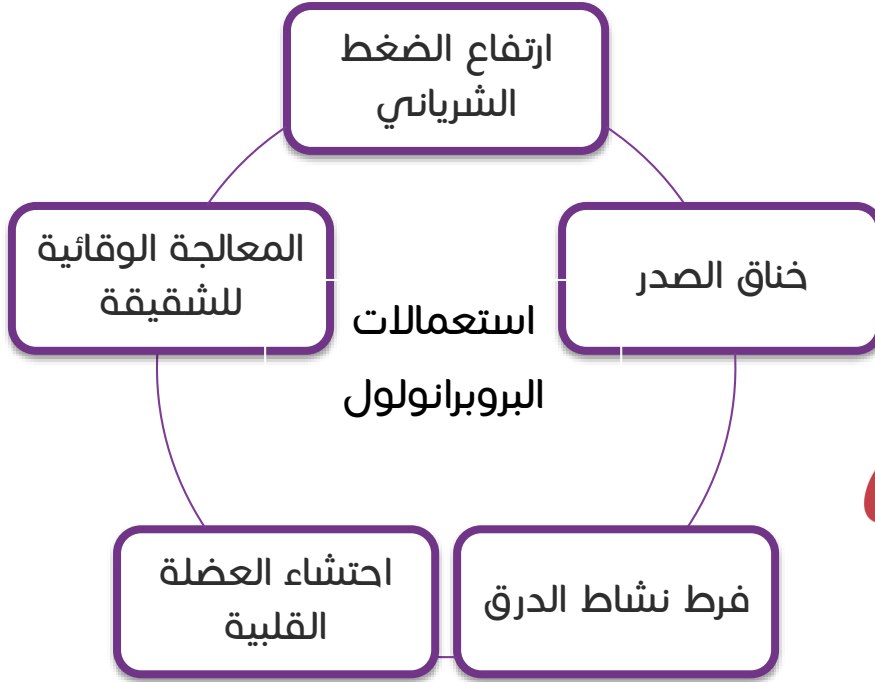
4. احتشاء العضلة القلبية¹² Myocardial infarction:

يملك البروبرانولول propranolol وبقية حاصرات β **تأثيراً وقائياً**، حيث تُنقص احتمال حدوث احتشاء ثانٍ، أي يُنقص البروبرانولول أيضاً معدل حدوث الموت المفاجئ الناجم عن اضطرابات النظم والتالي لاحتشاء القلب، حيث أن معظم حالات الوفاة عند مرضى الاحتشاء ناتجة عن اضطرابات نظم القلب التالية للاحتشاء (مثل الرجفان البطيني). إعطاء حاصرات β مباشرة بعد الاحتشاء **يُنقص حجم الاحتشاء ويسرع الشفاء**. قد تنجم هذه التأثيرات عن حصر تأثيرات الكاتيكلامينات الجائلة في الدوران والتي تتمثل بزيادة الحاجة للأوكسجين في العضلة المصابة مسبقاً بالاحتشاء.

¹² احتشاء القلب هو حالة أشد من خناق الصدر حيث يحدث تموت في النسيج العضلي القلبي نتيجة انقطاع التروية الدموية بسبب انسداد أحد الشرايين.

5. المعالجة الوقائية للشقيقة¹³:Migraine

تستخدم حاصرات بيتا في المعالجة الوقائية لإنقاص عدد النوبات وشدتها أو مدتها (قد تعتمد آلية التأثير على حصر التوسع الوعائي الدماغى المُحدث بالكاتييكولامينات).

التأثيرات الجانبية¹⁴ للبروبرانولول Propranolol:

1. **تشنج قصبي** Bronchoconstriction: يجب تجنب استعمال الدواء عند مرضى الربو القصبي والتناذر الرئوي الانسدادي المزمن COPD.
2. **اضطرابات نظم القلب** Arrhythmias: وقف المعالجة بحاصرات β **بشكل مفاجئ** يزيد خطر حدوث اضطرابات نظم القلب (لذلك يجب وقف المعالجة **تدريجياً** خلال أسبوع).
3. **اضطرابات استقلابية**: نقص سكر الدم.
4. **التداخلات الدوائية على مستوى الاستقلاب**: هناك أدوية تخفف أو تثبط استقلاب البروبرانولول وبالتالي تزيد من التأثير الخافض للضغط مثل: (Cimetidine, Ritonavir, Fluoxetine, Paroxetine).
5. **وهناك أدوية تنشط استقلاب البروبرانولول** وبالتالي يمكن أن تنقص تأثيراته (الخافض للضغط على سبيل المثال)، ومن هذه الأدوية: Phenytoin, Rifampin, Barbitorates.

¹³ عبارة عن الام مزمنة معاودة عند عدد كبير من الناس وخاصة النساء.

¹⁴ تم ذكر معظمها سابقاً لكن الدكتور وضعها في سلايد خاص بها.

التيمولول Timolol و النادولول Nadolol

- ❌ يحصر هذان المركبان مستقبلات β_1 و β_2 بشكل غير انتقائي، وهما أقوى من Propranolol.
- ❌ يتميز النادولول Nadolol بمدة تأثير طويلة (12-24 ساعة).
- ❌ يُنقص التيمولول Timolol إنتاج الخلط المائي في العين، لذلك يُستعمل بشكل أساسي في معالجة الزرق.

❌ يُستعمل التيمولول Timolol:

- موضعياً: معالجة الزرق المزمن مفتوح الزاوية (قطرات).
- جهازياً: معالجة ارتفاع الضغط الشرياني في بعض الحالات.

تيم بحب اللون الأزرق. تيم: تيمولول الأزرق: معالجة الزرق.
نادى الطفل أمه وقتاً طويلاً. نادى: نادولول وقتاً طويلاً: مدة تأثيره طويلة.

الآن ننتقل للحديث عن حاصرات بيتا 1 الانتقائية...

ثانياً: حاصرات بيتا 1 الانتقائية Selective β_1 blockers

- ❌ تقوم هذه الأدوية بحصر المستقبلات الأدرنجية β_1 بشكل انتقائي، وهي تدعى أيضاً حاصرات β القلب الانتقائية Cardiac selective β blockers.
- ❌ من هذه الأدوية:



- ✓ Acebutolol أسيببتولول.
- ✓ Atenolol أتينولول.
- ✓ Esmolol إسمولول.
- ✓ Metoprolol ميتوبرولول.

- ❌ تحصر هذه الأدوية مستقبلات β_1 بجرعات أقل بـ 50-100 مرة من الجرعات المطلوبة لحصر مستقبلات β_2 (تأثير انتقائي بالجرعات الصغيرة).

- أجى ولد عالمشفى اسمو أنطونيو وكان نص ميت، أنا كطبيب ما اقدرت أسيبو (أرتكو 3) بدون ما حاول أعملو إنعاش وطعميه تين.
- اسمو: اسمولول أنطونيو-تين: أتينولول ميّ: ميتوبرولول أسيبو: أسيببتولول.

ملاحظات:

- يمتلك الأسيتولول Acebutolol بعض الفعالية الداخلية المقلدة للودي Intrinsic Agonist Activity.
- يتميز إسمولول Esmolol بمدة تأثير قصيرة جداً (حوالي 1 دقائق)، وهو يُعطى وريدياً فقط عند الحاجة وذلك عند ارتفاع الضغط الشرياني (أثناء الجراحة مثلاً). "اسم الولد قصير من تلت حروف"

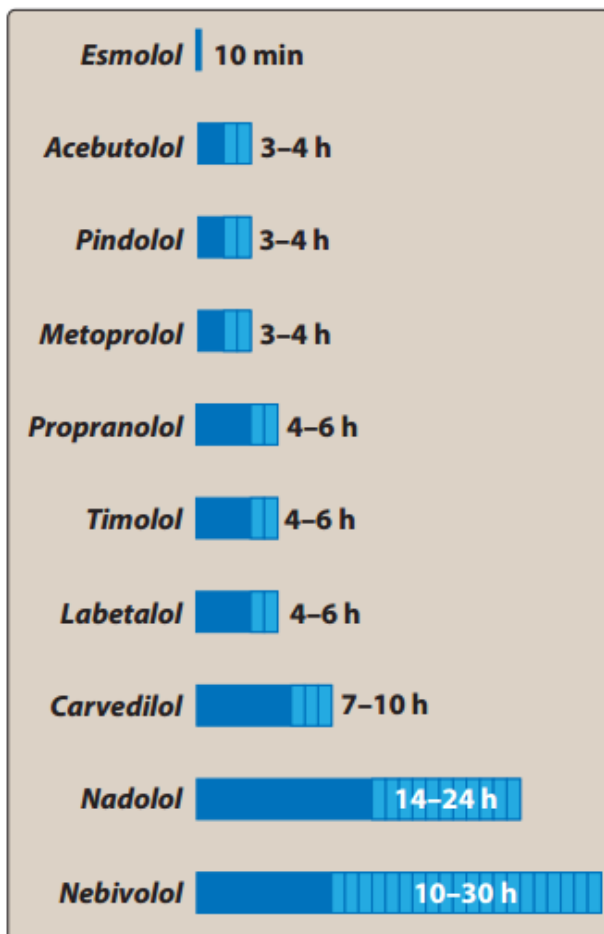
استعمالات حاصرات β_1 الانتقائية:

- خفض الضغط الشرياني المرتفع، وتزيد تحمل الجهد في خناق الصدر Angina Pectoris.
- تتصف حاصرات β_1 الانتقائية بتأثيرات قليلة¹⁵ على الوظيفة الرئوية والمقاومة الوعائية المحيطية واستقلاب الكربوهيدرات (على الرغم من ذلك، يجب استعمالها بحذر أو تجنبها عند مرضى الربو Asthma)¹⁶.

- تستعمل لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند المرضى الذين لديهم خلل في الوظيفة الرئوية.

- تكون هذه الأدوية مفيدة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند مرضى السكري.

لاحظ الصورة جانباً التي تُظهر مدة تأثير مختلف حاصرات بيتا الانتقائية وغير الانتقائية، الإسمولول يتميز بمدة تأثير قصيرة بينما النادولول يتميز بمدة تأثير طويلة.



¹⁵ التأثيرات موجودة لكن لا تُقارن مع حاصرات بيتا غير الانتقائية.

¹⁶ نتذكر أنها تُسمى حاصرات β القلب الانتقائية لكثرة تواجدها في القلب

لنتحدث عن بعض الأدوية بشيء من التفصيل..... ويرجى قراءة الحواشي لأهميتها....

اسيتولول Acebutolol وبيندولول Pindolol¹⁷

❖ يتميز الاسيتولول Acebutolol وتايندولول Pindolol بأنهما يمتلكان بعض الفعالية

الداخلية المقلدة للودي¹⁸ Intrinsic Sympathomimetic Activity.

❖ بعض هذه الأدوية ومنها الاسيتولول Acebutolol وتايندولول Pindolol تمتلك تأثير منبه

لأنها مقلدة للنورأدرينالين على مستوى المستقبلات β الأدرنجية، لكن عند وجودها مع

الكاتيكولامينات داخلية المنشأ كالأينفرين Epinephrine والنورأينفرين Norepinephrine

فتعمل كمعاكسات جزئية حيث يُصبح تأثيرها معاكس جزئي بدلاً من مقلد جزئي أي تنقص

تأثير الكاتيكولامينات داخلية المنشأ.

❖ تكون النتيجة النهائية لهذه التأثيرات المعكوسة هي تخفيض أقل لنظم القلب HR ونتاج

القلب بالمقارنة مع حاصرات β التي لا تمتلك الفعالية الداخلية المقلدة للودي.

❖ تكون هذه الأدوية فعالة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني المترافق مع ببطء قلب معتدل.

مثال: إذا جاءنا مريض يعاني من ارتفاع في الضغط لكن لديه نظم قلبي

معتدل أو بطيء قليلاً، فإذا قمنا بإعطائه حاصر بيتا غير انتقائي سيصبح لدى

المريض بطء شديد في ضربات القلب، بينما إذا تم إعطاؤه Acebutolol على سبيل

المثال فستبقى ضربات القلب كما هي أو يُنقصها بشكل قليل.

❖ يتأثر استقلاب الكربوهيدرات والشحوم بشكل أقل من الـ propranolol، لذلك تكون هذه

الأدوية مفيدة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند مرضى السكري.

❖ لا تُستعمل هذه الأدوية في معالجة اضطرابات النظم (بسبب تأثيرها المقلد الجزئي).

■ انتبه أن كلا الدوائين مقلدين للودي، يستعملان لمرضى ارتفاع الضغط وببطء القلب.

■ وقت ولد يحاول يقلد والده ويأخذ بنادول سيبو لأنو البنادول تأثيرو بطيء وما بيترزي.

■ يحاول يقلد والده: مقلد للودي، بنادول: بيندولول، سيبو: اسيتولول.

■ بطيء بس لتذكر فكرة أنو يلي عندن ببطء قلب (مالا معلومة علمي: 3).

¹⁷ مع العلم أن البندولول هو من الحاصرات غير الانتقائية لبتا لكنه يمتلك بعض الفعالية المقلدة للودي.

¹⁸ تذكروا: المقلد الجزئي: يرتبط بالمستقبل بطريقة مشابهة للمقلد الحقيقي لكن تأثيراته أقل من تأثير المقلد الحقيقي حيث لا يمكن أن نصل إلى 100٪ من التأثير الحقيقي.

البيتولول Labetolol وكارفيديلول Carvedilol

- ✍ تحصر هذه الأدوية مستقبلات β بشكل عكوس، كما أنها تحصر مستقبلات α_1 ، لذلك يكون تأثيرها أشمل من تأثيرات حاصرات α وحاصرات β على حدٍ سواء، مُحدثَةً توسّعاً وعائياً محيطياً وبالتالي هبوط الضغط الشرياني.
- ✍ لا تؤثر هذه الأدوية على مستويات السكر والدهون في الدم.
- ✍ يُفيد البيتولول Labetolol في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند المرضى المسنين أو من العرق الأسود¹⁹ الذين تكون الزيادة في المقاومة الوعائية المحيطية لديهم غير مرغوبة.
- ✍ يمكن استعمال البيتولول Labetolol كبديل Methyldopa في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني المحدث بالحمل Pregnancy-Induced Hypertension.
- ✍ يُستعمل البيتولول Labetolol وريدياً في المعالجة الإسعافية لنوبات ارتفاع الضغط الشرياني الشديد (يكون الضغط الانبساطي أعلى من 140 ملم زئبقي).
- ✍ يترافق حصر مستقبلات α_1 مع هبوط ضغط انتصابي Orthostatic Hypotension ودوام Dizziness، وتسرع قلب انعكاسي لكن يكون بشكل أقل حيث يوجد حصر في مستقبلات بيتا.

- خيار قاعد بلشمسات 3 وعم يشرب شاي لبيتون قام أجت بنتو وخبرتو أنها حامل، قام هو انبسط وروق وراح كل توترو وحزنو، بعدين انتبعت لبشرتو وقالتلو ليش كل هلتد مسود قلها من الشمس.
- شاي لبيتون = لايتولول.
- خبرتو أنها حامل قام راح التوتر = خافض ضغط عند الحوامل.
- ليش كل هالقد مسود = يستخدم لخفض الضغط عند العرق الأسود.

الأدوية المؤثرة على تحرر أو التقاط الناقل العصبي

- ✍ تؤثر بعض الأدوية على تحرر Release أو التقاط Uptake الناقل العصبي.
- ✍ توجد حاصرات مباشرة تنافسية تعمل على مستقبلات وحاصرات غير مباشرة تعمل على تحرر الناقل العصبي أو تثبيطه أو زيادة عود التقاطه.

¹⁹ بشكل عام، لا يستجيب المرضى من العرق الأسود بشكل جيد لحاصرات β .

نذكر من هذه الأدوية التي تؤثر على تحرر أو التقاط الناقل العصبي:

✓ Reserpine رسيبرين.

✓ Guanethidine غوانيتيدين.

على أية حال، تكون الاستعمالات السريرية لهذه الأدوية نادرة بسبب وجود مستحضرات حديثة أكثر فعالية مع تأثيرات جانبية أقل.

- بعثنا نفر لحتى ينحجز بسجن غوانتانامو وطعمو بلسجن رز.
- نفر: ابنفرين، ينحجز: دليل أنو عم يمنعوا تحرروا، غوانتانامو: غوانيتيدين، رز: رسيبرين.

جدول عرضه الدكتور عن الأدوية المعاكسة لمستقبلات β

الدواء	المستقبل	الاستعمالات السريرية
Propranolol (Inderal)	β_1, β_2	ارتفاع الضغط الشرياني خناق الصدر فرط نشاط الدرق احتشاء العضلة القلبية الشقيقة
Timolol (Timacar) Nadolol (Corgard)	β_1, β_2	ارتفاع الضغط الشرياني الزرق
Acebutolol (Sectral) Atenolol (Tenormine) Esmolol (Brevibloc) Metoprolol (Lopressor)	β_1	ارتفاع الضغط الشرياني
Pindolol (Visken)	β_1, β_2	ارتفاع الضغط الشرياني
Carvedilol (Kredex) Labetolol (Trandate)	α_1 β_1, β_2	ارتفاع الضغط الشرياني قصور القلب الاحتقاني



الفيديوهات لهذه المحاضرة والمحاضرة السابقة

فيديوهات مقلدات الودي:

كابلان:

Pharm01_Raymon_Sec02_Ch03b_DirectActAdrenoceptorAgonists

Pharm01_Raymon_Sec02_Ch03c_IndirectActAdrenergicRecepAgonists

سكتشي:

<https://t.me/sketchypharma/9><https://t.me/sketchypharma/12>

فيديوهات معاكسات الودي:

كابلان:

Pharm01_Raymon_Sec02_Ch03d_AlphaRecepAntagonists

Pharm01_Raymon_Sec02_Ch03e_BetaReceptorAntagonists

سكتشي:

<https://t.me/sketchypharma/14><https://t.me/sketchypharma/16>

Overview

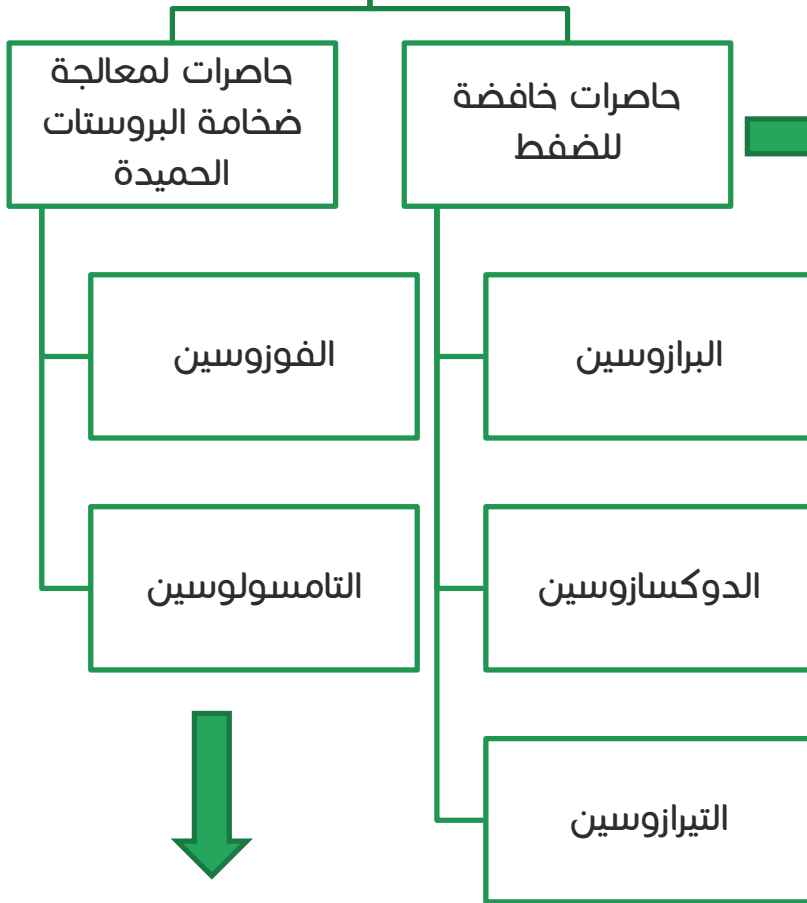
حاصرات α
الغير انتقائيةالفينوكسي
بينزامين

الفينيتول أمين

- يحصر المستقبلات α_1 بعد المشبكية و α_2 قبل المشبكية.
- يُستخدمان في معالجة ورم القواتم وداء رينو.
- يُمنع استخدامهما عند وجود نقص في الجريان الإكليلي، حيث أنهما يسببان تسرع قلب انعكاسي كتأثير جانبي.

تذكر أن الفينوكسي بينزامين لا يملك أي تأثير معاكس للآيزوبروتيرينول (لأن الأخير مشابه لمستقبلات β فقط).

الحاصرات الانتقائية α_1



- تنقص هذه الأدوية المقاومة الوعائية المحيطية، وتخفض الضغط الشرياني بإرخاء العضلات الملساء في الشرايين والأوردة.
- ليست الخيار الأول في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني ولا تستعمل لوحدها.

يمتلك التأثير الأطول

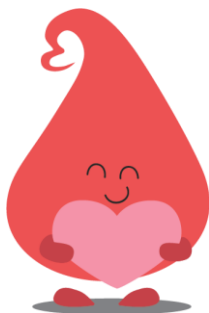
حاصر المستقبلات الأدرينية α_2 :
اليوهيمبين Yohimbine

يستعمل أحياناً كمنشط جنسي.

يعمل بمستوى الجهاز العصبي المركزي:
يزيد الفعالية الودية المحيطية.

يحصّر بشكل مباشر مستقبلات α_2 ، التي قد تتواجد في بعض الأوعية الدموية، لذلك يستعمل لتخفيف التقبض الوعائي المترافق مع داء رينو.

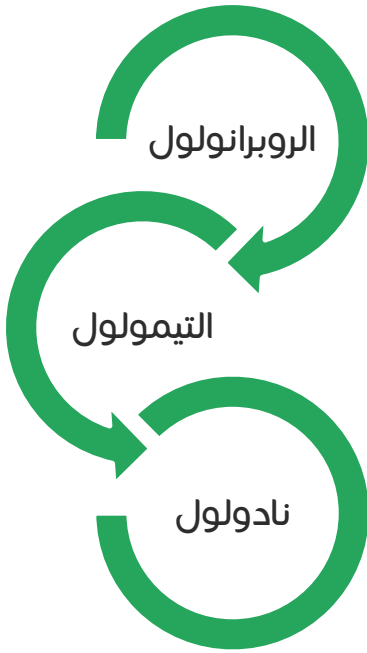
يتم التأثير على مستقبلات α_{1A} (وخاصةً التامسولوسين، وبالتالي يملك التأثير الأضعف على الضغط الشرياني)، وهذه المستقبلات توجد بشكل رئيسي في العضلات الملساء في عنق المثانة والبروستات.



حاصرات β الغير انتقائية:

- ❌ عدم استعمال البروبرانولول لدى مرضى السكر أو الربو أو COPD.
- ❌ التيمولول يستخدم في علاج الزرق.
- ❌ مدة تأثير النادولول طويلة.

■ إعادة مخطط التأثيرات الجانبية للبروبرانولول و استخداماته ص 12+14.

حاصرات β_1 انتقائية:

- تستعمل لخفض الضغط الشرياني المرتفع، وتزيد تحمل الجهد في خناق الصدر.
- تستعمل لمعالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند المرضى الذين لديهم خلل في الوظيفة الرئوية.
- تكون هذه الأدوية مفيدة في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني عند مرضى السكري.

لايتولول

يحصر مستقبلات α_1 و β

معالجة ارتفاع الضغط عند العرق الأسود.

أسيتولول + بيندولول

يمتلكان بعض الفعالية المقلدة للودي

يُستخدمان في ارتفاع الضغط لمرضى لديه نظم قلبي بطيء.

اكتب ملاحظاتك

إلى هنا تنتهي محاضرتنا، وينتهي هذا البحث الجميل * __ *
لا تنسونا من صالح دعائكم * __ *



RBCs

السلام عليكم *

نبدأ اليوم معكم بحثاً جديداً وهو الأدوية ذات العلاقة بعناصر الاكتفاء الذاتي، وسندرس في هذا البحث ثلاثة مواضيع وهي الهستامين، السيروتونين، الايكوزانويدات. في هذه المحاضر سنغوص في تفاصيل الهستامين وآلية عمله ومستقبلاته، ثم سندرس الأدوية المعاكسة له.

الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	الهستامين
5	آلية تأثير الهستامين
9	الاستعمالات السريرية للهستامين
10	المعاكسات المباشرة
18	المعاكسات غير المباشر
19	أوفر فيو
22	فيديوهات

الهستامين Histamine

أولاً: لمحة فيزيولوجية

❖ **الهستامين** هو وسيط كيميائي يتدخل في طيف واسع من الاستجابات الخلوية التي تتضمن:

1. التظاهرات التحسسية.
2. التفاعلات الالتهابية.
3. الإفراز الحمضي المعدي.
4. النقل العصبي في جزء من الدماغ.

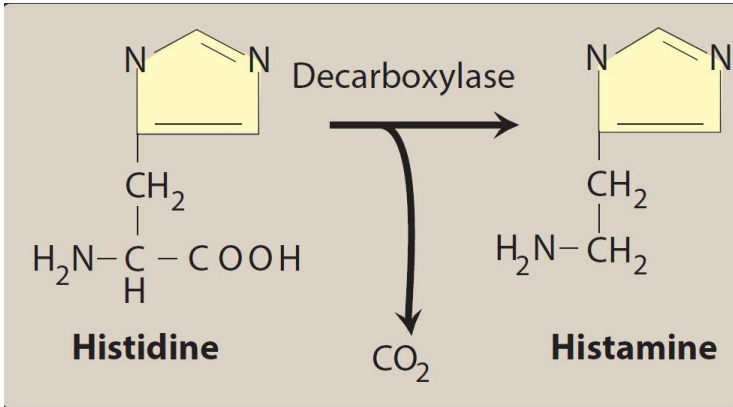
❖ يتوزع الهستامين عملياً في جميع الأنسجة، وخاصةً في الرئتين والجلد والسبيل المعدي

المعوي، أي **الأماكن التي يتلاقى فيها داخل الجسم مع خارج الجسم**.

❖ يوجد الهستامين بتركيز عالية في **الخلايا البدينة Mast Cells والأسس Basophiles**.

❖ يتوضع الهستامين أيضاً في **العصبونات** (النيرونات العصبية) في الحويصلات الانتهاية مع أمينات أخرى (كاتيكولامينات وسيروتونين...).

ثانياً: تركيب الهستامين وتقويضه



❖ الهستامين أمين عضوي يتم اصطناعه

في العضوية اعتباراً من **L-Histidine** وذلك بنزع الكربوكسيل من الهستيدين اليساري بتأثير أنزيم L-Histidine decarboxylase.

❖ انظر الصورة المجاورة.

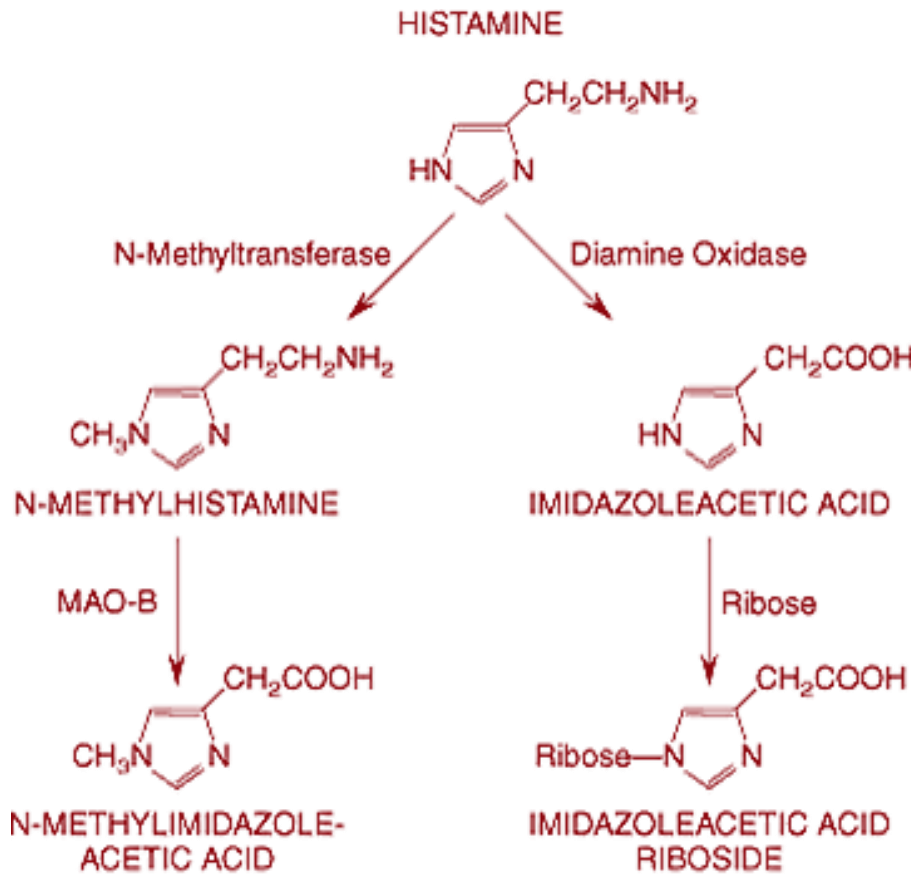
❖ **يتثبط** الإنزيم السابق بواسطة **الترتوكوالين Tritoqualine** (مضاد هستاميني يؤثر على أنزيم

نازع الكربوكسيل) **والستيروئيدات القشرية** (الكورتيزونات)، بينما **يتنبه** اصطناعه **بالمخدرات الموضعية**.

❖ يتخرب (يُستقلب) الهستامين بطريقتين:

- بواسطة إنزيم الهستاميناز Histaminase وهو عبارة عن أوكسيداز ثنائية الأمين Diamino-oxidase، ينتج Imidazole acetic acid.

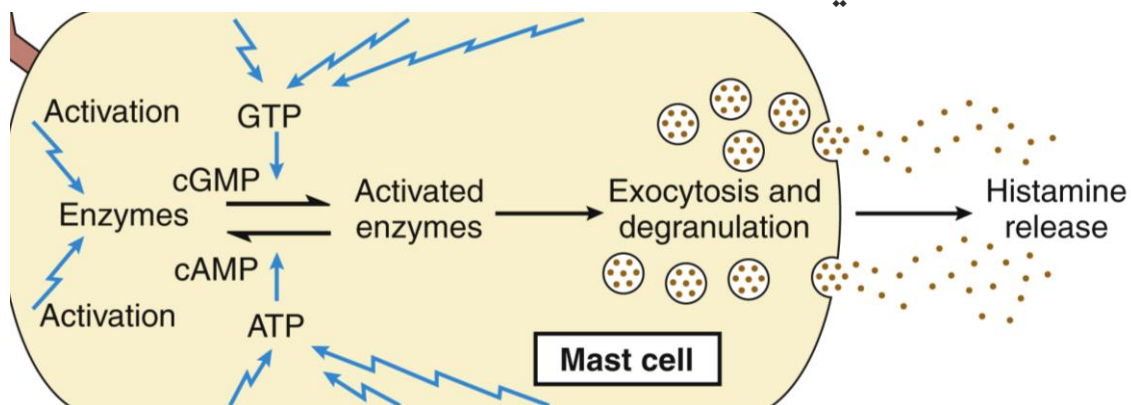
- أو بواسطة ناقلة ميثيل الهيستامين Histamine -N- methyl transferase، ومن ثم أوكسيداز أحادية الأمين-ب (MAO-B)، وينتج N-Methyl Imidazole acetic acid.



يوضح الشكل
التالي عملية
استقلاب
الهيستامين

ثالثاً: تحرر الهيستامين

- ✓ يتحرر الهيستامين من **الخلايا البدينة** بالإفراز الخارجي Exocytosis بكميات كبيرة خلال التفاعلات الالتهابية والتحسسية، إذ يتم تنبيه تحرر الهيستامين بعد شلال التفاعلات الذي يؤدي إلى زيادة تراكيز الكالسيوم الحر Ca^{+2} داخل الخلايا.
- ✓ **يزداد** تحرر الهيستامين عند زيادة **cGMP** بينما **يتثبط** تحرره بزيادة **cAMP** (كمنبهات مستقبلات β الأدرنجية التي تثبط إفراز الهيستامين بسبب تشكيلها لـ cAMP).



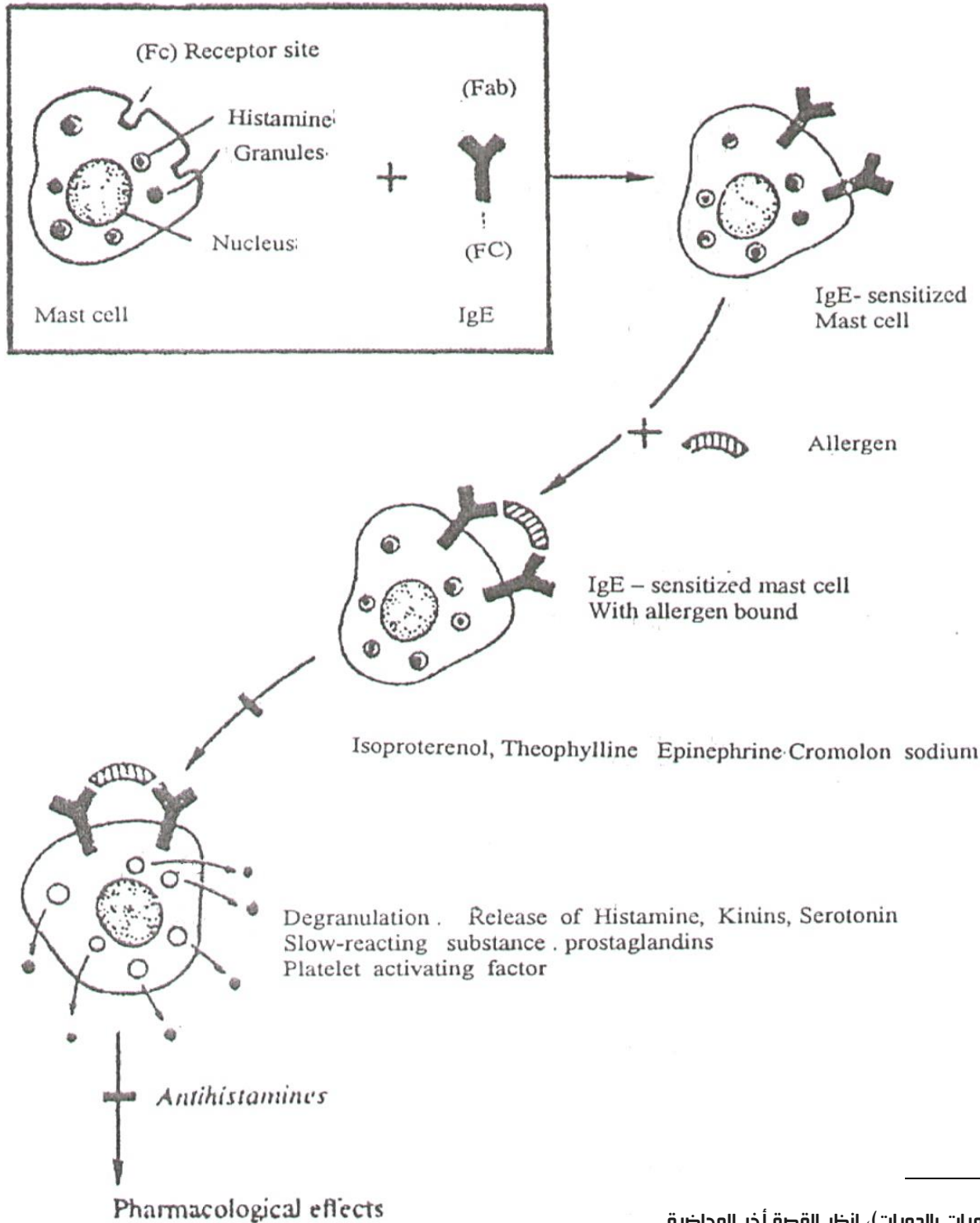
✓ أهم العوامل التي تزيد تحرر الهيستامين:

(1) **تمزق الخلايا البدينة:** عند التحسس، أو بتفاعلات الضد-مستضد (شاهد الصورة وشرحها).

(2) **نزاع تحجب الأسس:** بواسطة¹

trypsin, peptine, detergent, venins, succinylcholine, tubocurarine, adrenaline, endotoxine, morphine, codeine, meperidine,

(3) **تحرر الهيستامين في الجهاز العصبي المركزي:** بواسطة ريسيربين reserpine.



صورة عرضها
الدكتور ولم
يشرحها، نتكلم
لمحة موجزة عن
فكرتها (هامة
للفهم):
إن الغلوبولينات
المناعية E و قد
ترتبط على سطح
الخلايا البدينة
Mast .C
وتجعلها حساسة
sensitized
لمولدات
الحساسية
allergen (وهذا
ما يُعرف بفط
الحساسية النمط
الأول)، وبالتالي
عند ارتباط مولد
الحساسية بالE و
(المرتبطة مع
الخلايا البدينة)
سيتحفز إطلاق
الهيستامين.

¹ (صدق أو لا: 3 تكرر عدة مرات بالدورات)، انظر القصة آخر المحاضرة

آلية تأثير الهستامين ومستقبلاته

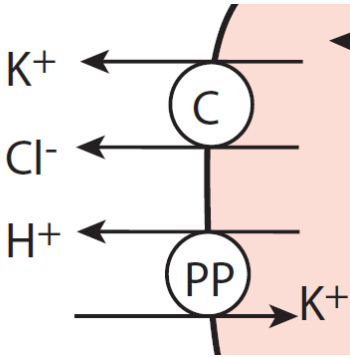
- ❖ إن الهستامين المُحرر كجواب للمنبهات المختلفة يمارس تأثيره بالارتباط على واحد أو أكثر من المستقبلات النوعية.
- ❖ يمكن تمييز أربع أنواع من مستقبلات الهستامين: H1, H2, H3, H4:
 - تتميز المستقبلات H1, H2 بانتشارها الواسع في العضوية وبوجود أدوية معاكسة لها مُستعملة سريريّاً بشكل واسع.
 - بينما تكون المستقبلات H3, H4 محدودة التوزع وليس هناك استعمالات سريرية معروفة للأدوية المعاكسة لها.
- ❖ ترتبط هذه المستقبلات بالبروتين G وبالتالي تعتمد آلية تفعيلها على المراسيل الثانوية.
- ❖ إن ارتباط الهستامين بالمستقبلات يؤدي -حسب نوع المستقبل- إلى إحدى النتائج التالية:
 1. إما تفعيل الأدينيليل سيكلاز Adenylyl Cyclase أو تثبيطه.
 2. أو تفعيل الفوسفوليبيز Phospholipase C C.

نذكر كمثال دور الهستامين في عملية اصطناع الحمض المعدي (تابع مع الصورة التالية):

- يرتبط الهستامين مع مستقبلاته النوعية H2 الموجودة في الخلايا الجدارية للمعدة.
- فيتم تفعيل البروتين Gs (إن يحل الـ GTP محل الـ GDP).
- البروتين Gs يُفَعِّل المستفلة الأدينيليل سيكلاز.
- الأدينيليل سيكلاز تحول الـ ATP إلى cAMP، فيزداد تركيز Camp.
- cAMP بدوره يؤدي إلى تفعيل البروتين كيناز A.
- يقوم البروتين كيناز A بعمليات فسفرة لبروتينات نوعية.
- ينتج عن ذلك تفعيل مضخة البروتون وضح شوارد الهيدروجين.
- ومن ثم إنتاج حمض كلور الماء.
- لذا مضادات الهستامين H2 تُعتبر من الخيارات العلاجية المهمة لعلاج القرحة.

إضافة (هامّة للفهم):

- إنّ إفراز شوارد الهيدروجين للمعدة يتم بالتبادل مع شوارد البوتاسيوم.
- الخلايا الجدارية تفرز أيضاً كل من شوارد البوتاسيوم والكلور للمعدة المعدية.



صورة توضح آلية إفراز الحمض المعدني.

• تتحد شوارد الهيدروجين مع شوارد الكلور في اللمعة مشكلةً الحمض المعدني.

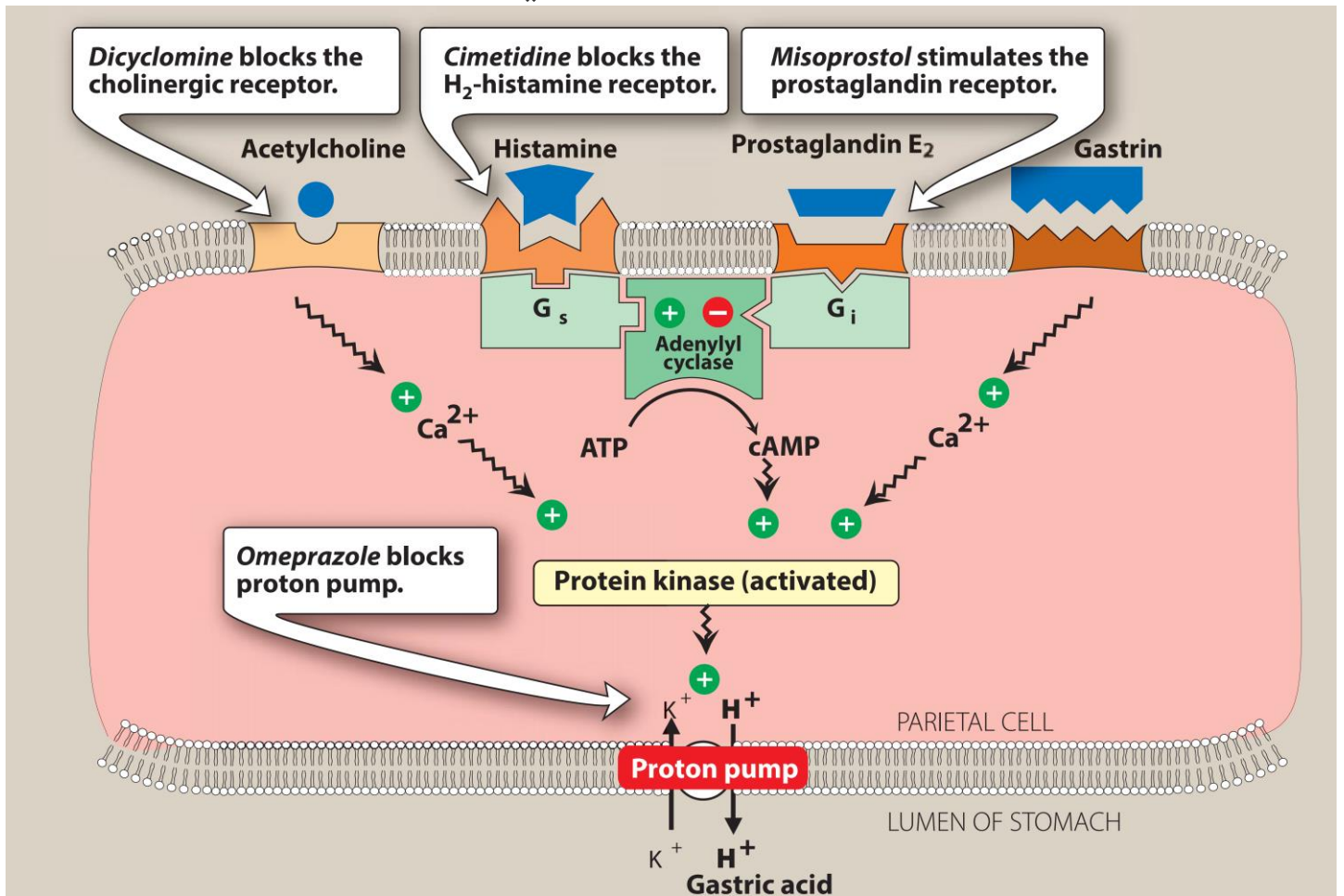
• إن كل من **الغاسترين والأستيل كولين** (عبر المستقبلات

الموسكارينية) و**الهيستامين** (عبر المستقبلات H2) يحفز

إفراز الحمض المعدني، وعلى العكس فإن **البروستاغلاندين**

E2 تثبط إفراز الحمض المعدني.

• في معالجة القرحة نهدف **للتقليل** من إفراز الحمض المعدني لذا تعتبر مضادات الهيستامين ومثبطات مضخة البروتون أشهر الأدوية المُستعملة في معالجة القرحة.



في شرح الصورة أعلاه:

توضح الصورة العوامل المؤثرة على إفراز الحمض المعدني وآلية عمل كل منها.

كما توضح الصورة أشهر الأدوية المؤثرة على عملية إفراز الحمض المعدني.

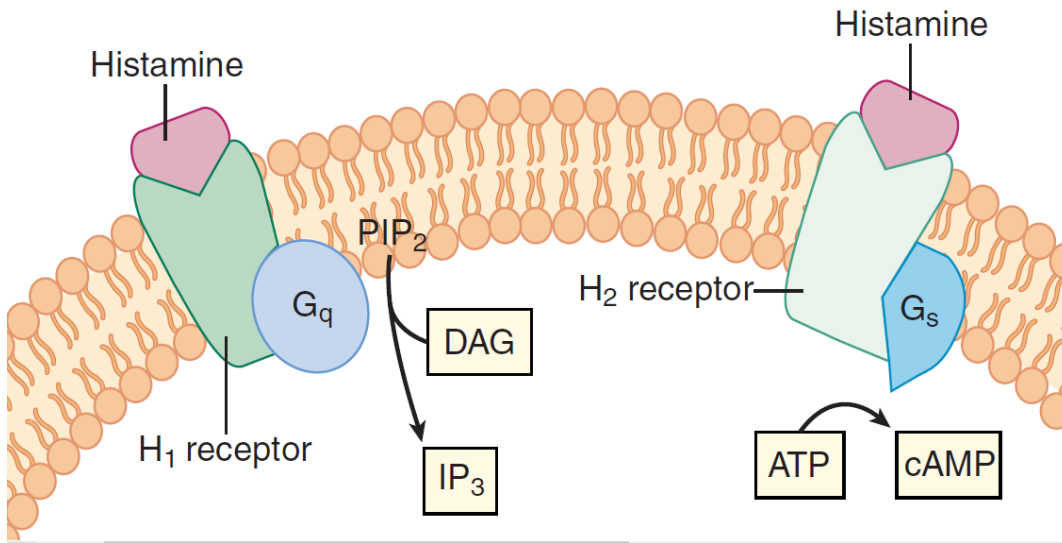
ذكرنا في هذه المحاضرة تأثير الهيستامين على إفراز الحمض المعدني، وفي المحاضرة

القادمة سندرس تأثير البروستاغلاندينات، فهذه فرصة جميلة لتجميع الأفكار وحفظها جيداً.

كما توضح الصورة آلية عمل مضخة البروتون.

المستقبلات الهستامينية Histamine Receptors

H4	H3	H2	H1	المستقبل
cAMP↓ Ca ²⁺ ↑	cAMP↓	cAMP↑	² cAMP↑ Ca ²⁺ ↑	آلية التفعيل
الخلايا المكونة للدّم: الحمضات Eosinophiles والمعتدلات Neutrophiles	الجملة العصبية المركزية (ما قبل المشبك). الصفائر المعوية.	1. الخلايا الجدارية المعدية. 2. العضلة القلبية. 3. الخلايا البدينة. الجملة العصبية المركزية.	1. الليف العضلي الأمّلس. 2. الخلايا البطانية (الإنّذوتيلية). 3. الجملة العصبية المركزية.	التوزيع
Thioperamide	Thioperamide Clobenpropide	Ranitidine	Chlorpheniramine	المعاكسات



صورة توضح
المستقبلات
الهستامينية
1 و 2 وآلية
عملها

- كان واحد عصبي بطنه أمّلس H1 : CNS_ Endothelium_ Smooth muscle
- مع اثنين بدينين قلبهم ومعدتهم معصبة H2 : Mast_ Cardia_ Stomach_ CNS
- وبنّت عندها 3 صفائر من قبل H3 : صفائر معوية، ما قبل المشبك.
- قالولها هن 4 شغلّات بيكونو الدّم عدلات وحمضات وحمّر وبيض H4:
.Neutrophiles, Eosiniphiles, RBCs, WBCs

² هكذا ذُكر بالاسلايد، لكن حسب مرجع Elseviers Integrated Review- Pharmacology ومرجع Basic & Clinical Pharmacology فإن
المستقبلات H1 تعتمد على البروتين Gq وآلية عمل البروتين Gq لا تعتمد على زيادة الـ cAMP كما درسنا في المحاضرة 4.

تأثيرات الهيستامين (هام جداً)

1. التنبيه الغدي (H1):

زيادة إفراز المخاط في الأنف والقصبات، زيادة المفرزات الدرقية، زيادة إفراز اللعاب.

2. تقبض الليف العضلي الأملس غير الوعائي (H1):

تقبض قسبي، تشنجات معوية، زيادة حركية الأمعاء مسببة الإسهال.

3. الجهاز القلبي الوعائي:

توسع الأوعية الدموية (H1)³، زيادة القدرة الانقباضية وزيادة عدد ضربات القلب (H2)⁴، لاحظ أنهما تأثيران متعاكسان لذلك لا نلاحظ تغيرات كبيرة في الضغط الشرياني.

4. الجلد (H1):

توسع الشريينات والوريدات مع زيادة نفوذية الأوعية الشعرية.

5. الوهط الوعائي (توسع وعائي شديد):

وذلك نتيجة تحرر كمية كبيرة من الهيستامين وذلك عند حدوث الصدمة التأقية.

6. ارتكاس لويس الثلاثي *Triple response of Lewis* (طاقة، حطاطة، حكة):

نتيجة حقن الهيستامين ضمن الأدمة.

7. تنبيه إفراز الحمضي المعدي (H2):

H2	H1
زيادة القدرة الانقباضية وعدد ضربات القلب. تنبيه إفراز الحمضي المعدي.	زيادة إفراز: المخاط في الأنف والقصبات، المفرزات الدرقية، اللعاب. تقبض قسبي، تشنجات معوية، زيادة حركية الأمعاء مسببة الإسهال. توسع الأوعية الدموية.

³ من كابلان: يعتمد تأثير الهيستامين على تحرر NO لتوسع الأوعية.

⁴ من كابلان: في الحقيقة يوجد مستقبلات H1 و H2 في القلب، H1 توجد في العقدة AV وتعمل على إبطاء القلب، H2 توجد في العقدة SA وتعمل على تسريع القلب.

الاستعمالات السريرية للهستامين

- ❖ إن استعمالات الهستامين السريرية محدودة جداً على عكس مضادات الهستامين Anti-Histamine التي تتميز باستعمالات علاجية مهمة.
- ❖ يُستعمل الهستامين ككاشف فارماكولوجي في الدراسات الدوائية.
- ❖ وكان الهستامين يُستعمل في الاختبارات التشخيصية الآتية:
 - اختبارات وظائف الرئة (كون الهستامين يُقبض القصبات "H1").
 - اختبار الإفراز الحمضي المعدي (كون الهستامين يحفز إفراز الحمض المعدي "H2").
 - تشخيص أورام لب الكظر Pheochromocytoma (كون الهستامين يترافق مع كاتيكولامينات في الحويصلات، فيزداد كل منهما في هذا النوع من الأورام).
- ❖ يُستعمل البيتاهاستين Betahistidine (مشابه ضعيف لـ H1 ومشابه لـ H3) في علاج متلازمة مينير Meniere، وهو ينقص تحرر الهستامين في مستوى المشابك العصبية الهستامينية في الجذلة العصبية المركزية (H3)، هذا الاستعمال الوحيد تقريباً لمشابهات الهستامين.

أعراض التسمم بالهستامين

❖ يمكن إيجاز أعراض التسمم على النحو التالي:

1. توهج Flashing: نتيجة توسع الأوعية في الوجه.

2. هبوط في الضغط الشرياني Hypotension: نتيجة توسع وعائي

شديد (أرشيف: يفوق الأثر المُسرّع للقلب وبالتالي هبوط الضغط

في المحصلة).

3. تسرع القلب.

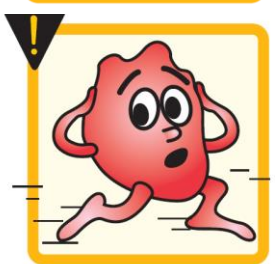
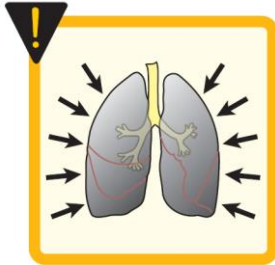
4. صداع: نتيجة توسع الأوعية الدموية في الدماغ.

5. تقبض قصبي: (نتيجة تنبيه H1).

❖ يمكن لهذه الأعراض أن تظهر بعد تناول سمك

الأسقمري Mackerel (اسم السمك مهم مو مزحة

(3: الصورة المجاورة).



5 ذكرت بالسلايد (ملازمة) على الرغم من أنه مرض، للاطلاع: ودوار مينير عبارة عن اضطراب في الأذن الداخلية قد يؤثر على السمع والتوازن بدرجات متفاوتة. يتميز المرض بحدوث نوبات من الدوار والطنين وفقدان تصاعدي في حاسة السمع عادة ما يحدث في أذن واحدة.

بعد أن تحدثنا عن الهيستامين فيزيولوجياً وفارماكولوجياً، ننتقل الآن للحديث الأهم والأصعب ألا وهو الأدوية المعاكسة للهيستامين...

الأدوية المعاكسة للهيستامين

يمكن تمييز نوعين من معاكسات الهيستامين (وسندرس كل منهما على حدة...):

1. (الأدوية المعاكسة ذات التأثير المباشر):

وهي معاكسات تنافسية على المستقبلات النوعية للهيستامين (H_1, H_2).

2. (الأدوية المعاكسة ذات التأثير غير المباشر):

تؤثر في تحرر الهيستامين، أو تعاكسه فيزيولوجياً، أو تمنع اصطناعه، أو تزيد عود التقاطه، أو تزيد تخريبه.

أولاً: الأدوية المعاكسة ذات التأثير المباشر

أولاً: معاكسات الهيستامين على المستقبلات H_1

أولاً: مقدمة:

- ✦ تضم عدة مجموعات دوائية متغايرة كيميائياً، **تتبط بشكل تنافسي** تأثيرات الهيستامين على المستقبلات H_1 ، وخاصةً تلك الموسعة للأوعية والمزيدة للنفاذية الوعائية الشعرية.
- ✦ تنتمي لزمر كيميائية متعددة ويزيد العدد المتوفر من هذه الأدوية على 30، وتدعى أيضاً (سابقاً قبل اكتشاف حاصرات المستقبلات H_2) **مضادات الهيستامين Antihistamine**.
- ✦ وبما أنها أدوية ذات تأثير مباشر **فلا تؤثر في تحرر الهيستامين** نتيجة تفاعل الضد والمستضد.
- ✦ تمتلك **معظم أدوية الجيل الأول** (أي الأقدم) تأثيرات معاكسة لمستقبلات أخرى غير مستقبلات H_1 (مثل المستقبلات الموسكارينية، السيروتونينية، α_1 الأدرنجية).
- ✦ إضافة إلى قدرتها على الوصول إلى الجهاز العصبي المركزي مُحْدِثَةً تأثيرات منومة ومركنة (تعتبر هذه التأثيرات غير مرغوبة أحياناً، وقد تعتبر مرغوبة أحياناً فنستخدم هذه الأدوية للاستفادة من هذه التأثيرات).
- ✦ تتميز **أدوية الجيل الثاني** بأنها نوعية لمستقبلات H_1 ، وهي **لا تعبر الحاجز الدماغي الدموي**.

ثانياً: تصنيف الأدوية حسب الأجيال:

1. الجيل الأول 1st generation:لمعالجة داء الحركة motion sickness:

1. سيكلزين Cyclzine

2. ديمينهيدرينات Dimenhydrinate

3. دوكسيبين Doxepine

4. ميكليزين Meclizine

احتمال كبير لإحداث التهدئة sedation: قد

تستعمل في معالجة الحالات الخفيفة من الأرق، ومنها:

1. ديفينهيدرامين Diphenhydramine

2. كلورفينرامين Chlorpheniramine

3. دوكسيلامين Doxylamine

4. هيدروكسيزين Hydroxyzine

5. البروميثازين Promethazine

2. الجيل الثاني 2^d generation:غير مركنة Non sedating:

1. لوراتادين Loratidine

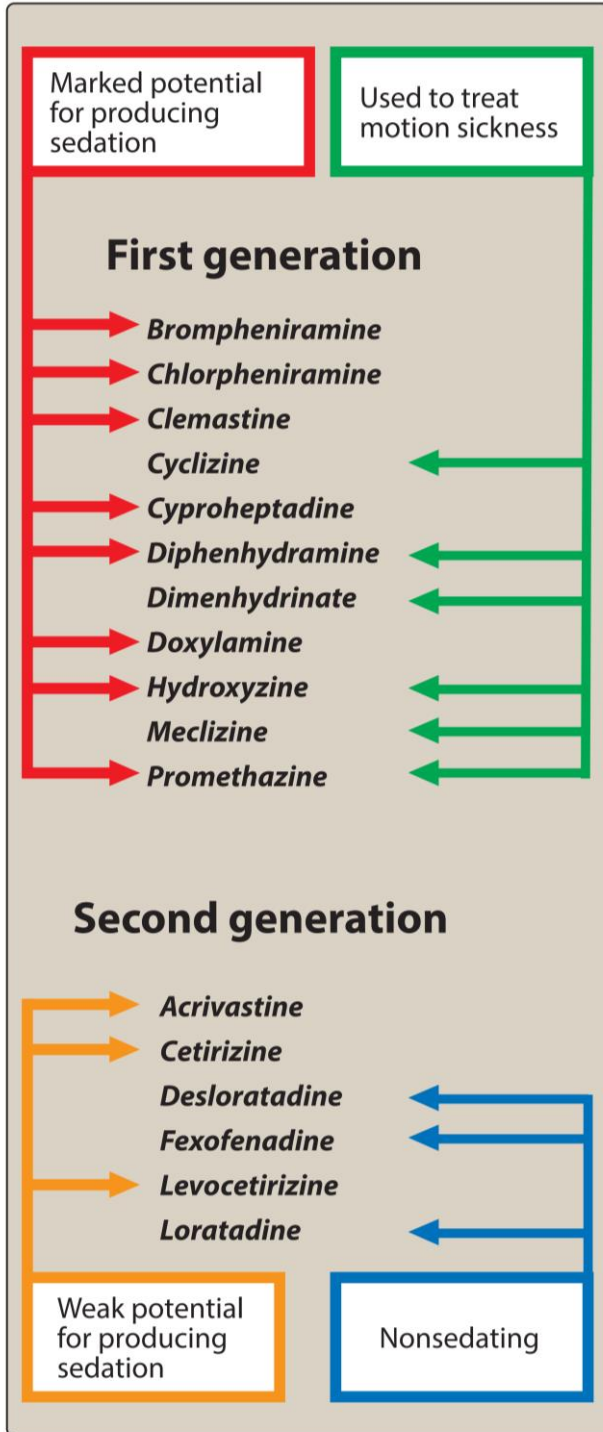
2. فيكسوفينادين Fexofenadine

3. ديسلوراتادين Desloratidine

احتمال صغير لإحداث التهدئة sedation:

1. أكرافستين Acrivastine

2. السيتريزين Cetirizine



- المس ليزا دائماً بتنصح بالأول نركب بسكليت مع زين والدوكس (البطات) باينة حوالينا لأنو هالشى بخلينا ما ندوخ.
- المس ليزا: meclizine، دائماً: dimenhydrinate، نركب بسكليت مع زين: cyclzine، الدوكس (البطات) باينة: doxypine، بخلينا ما ندوخ: لمعالجة دوار السفر، والأول: يعني الجيل الأول.

- أمين كان عم يتدفى ومعصب، قام برم ووقع أنينة الدوكسي هايدروكسي كلور وداخ وهدى مرة ثانية.
- أمين عم يتدفى: Diphenhydramine، برم: Promethazine، دوكسي: Doxylamine وأول الجملة أمين ف هاد دوكسيل أمين مو دوكسي زين، هايدروكسي: Hydroxyzine، كلور: Chlorpheniramine، داخ و هدى: بعالج الأرق وبهدى، مرة ثانية: يعنى الجيل الثاني.

ثالثاً: تصنيف الأدوية حسب الزمر الدوائية:

لم يقرأه الدكتور وذكر أن تصنيف الأدوية حسب الأجيال أهم.

اسم المجموعة	الاسم العلمي	الاسم التجاري
Ethanolamine	Diphenhydramine Dimenhydrinate	Nautamine Dramamine
Phenothiazine	Promethazine Oxomemazine Mequitazine	Phenergan Doxergan Primalan
Piperazine	Cyclizine Certizidine	Marzine Zyrtec
Piperidine (أرشف: وأغلبها أدوية جيل ثاني)	Astemizole Loratidine Mizolastine Fexofenadine Ebastine Desloratidine	Hismanal Clarityne Mizollen Telfast Ebastel Clarinet

رابعاً: تأثيرات مضادات الهيستامين H1:

تقسم تأثيرات مضادات الهيستامين H1 إلى:

1. تأثيرات نوعية ناتجة عن حصر الأدوية للمستقبلات H1.
2. تأثيرات غير نوعية ناتجة عن حصر الأدوية لمستقبلات غير مستقبلات الهيستامين.

التأثيرات النوعية:

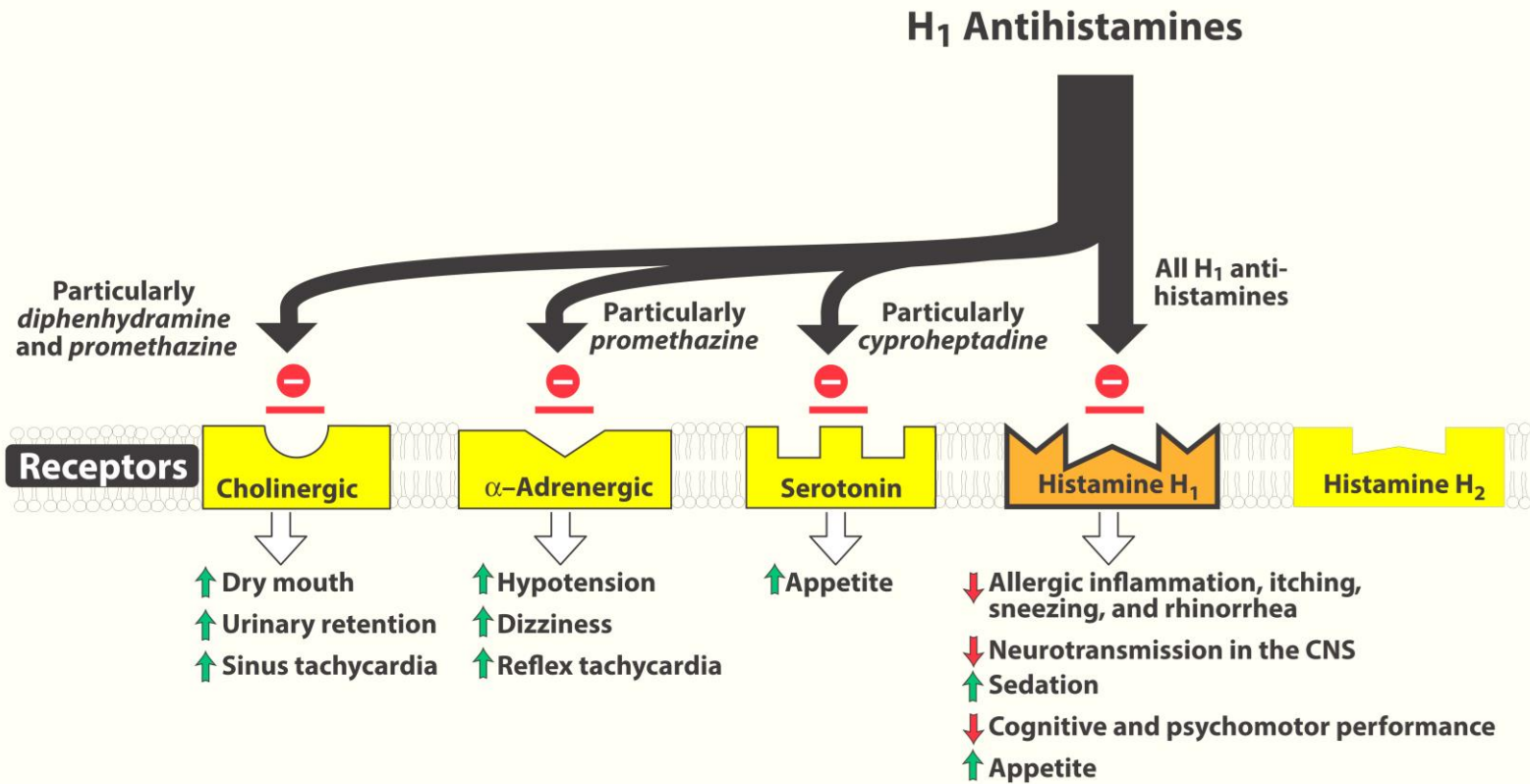
1. تخفيف: الالتهاب التحسسي allergic inflammation، الحكة itching، العطاس sneezing، سيلان الأنف rhinorrhea.
 2. إنقاص النقل العصبي في الجهاز العصبي المركزي.
 3. يسبب التركين sedation (خاصةً أدوية الجيل الأول).
 4. إنقاص الإدراك cognitive، وإنقاص الأداء الحركي النفسي psychomotor performance.
 5. زيادة الشهية appetite.
 6. معاكسة تأثيرات الهيستامين على الألياف الملساء الهضمية والقصبية والوعائية (أي ارتخاء العضلات الملساء في الأمعاء والقضبات، وتقبضها في الشريينات والوريدات).
 7. معاكسة زيادة النفوذية الوعائية الشعرية.
 8. معاكسة اللطاخة والحكة من ثلاثي لويس.
- ❖ **ليس** لها تأثير واضح على الضغط الشرياني (شرحنا سابقاً لماذا).
- ❖ **ليس** لها تأثير على زيادة الإفراز المعدي (كون المستقبلات الموجودة في المعدة هي H2).
- ❖ **تفيد مضادات الهيستامين H1 في الوقاية** أكثر من العلاج، لذلك فهي غير فعالة في معالجة الربو أو في الارتكاسات التحسسية الخطيرة (لأن مضادات الهيستامين H1 تأثيراتها بطيئة قليلاً، وفي هذه الحالات "كالارتكاسات التحسسية الخطيرة" نحتاج أدوية سريعة التأثير مثل السيتروليدينات القشرية بالطريق الوريدي، أو الأدرينالين لمعالجة الصدمة التحسسية).

التأثيرات اللانوعية:

1. **تأثير حاصر لمستقبلات α_1 أدرينرجية** (خاصةً البروميثازين promethazine): مسؤول عن حدوث تأثيرات **غير مرغوبة** وهي: هبوط ضغط⁶ Hypotension، دوار Dizziness، تسرع قلب انعكاسي Reflex tachycardia.
2. **تأثيرات مضادة للكولين (معاكسة للتأثيرات الموسكارينية):** خاصةً diphenhydramine و البروميثازين promethazine، مسؤولة عن التأثيرات **غير المرغوبة** كجفاف الفم Dry mouth وتسرع قلب جيبى Sinus tachycardia واحتباس البول Urinary retention.
3. **تأثيرات مضادة لداء السفر (تأثير مرغوب)** مرتبطة بالقدرة المضادة للكولين، ومن هذه الأدوية: dimenhydrinate، diphenhydramine.

⁶ وفي سلايد آخر تُكتب (هبوط ضغط انتصابي)

4. **تأثيرات مثبطة للجملعة العصبية المركزية:** نعاس وصعوبة في التركيز.
 تكون واضحة مع أدوية الجيل الأول التي تجتاز الحاجز الدموي الدماغي (promethazine, diphenhydramine) بينما لا تعبر أدوية الجيل الثاني (cetirizine, fexofenadine, astemizole) هذا الحاجز.
5. **تأثير حاصر للمستقبلات السيروتونية:** زيادة الشهية (مثل: cyproheptadine).
6. له تأثير على الدوبامين.
7. **تأثير مضاد للإقياء** نتيجة تثبيط منطقة الزناد⁷ (سيكلزين cyclizine).
8. **تأثيرات مضادة للسعال** (oxomemazine, mequitazine) بتأثير محيطي بالمشاركة مع مثبطات السعال المركزية.
9. **فعالية مخدرة موضعية،** مضادة للحكة لذلك يمكن استعمال مضادات الهيستامين H1 (promethazine, diphenhydramine) في التخدير الموضعي عند الأشخاص المتحسسين للبروكائين⁸.



صورة توضح تأثيرات الأدوية المضادة للهيستامين H1 النوعية وغير النوعية

⁷ للاطلاع: منطقة الزناد Trigger zone هي منطقة مليئة بالمستقبلات الكيميائية في البصلة عند أرضية البطين الرابع مسؤولة عن الإقياء.

⁸ أحد المخدرات الموضعية (ندرسها بالتفصيل لاحقاً في مقرر الأدوية)

تجميع أفكار *_*:

● البروميثازين Promethazine:

- تأثيرات مضادة للكولين (معاكسة للتأثيرات الموسكارينية).
- تأثيرات مثبتة للجملة العصبية المركزية
- فعالية مخدرة موضعية.
- تأثير حاصر لمستقبلات α_1 أدرينرجية.

● ديفينهيدرامين Diphenhydramine:

- تأثيرات مضادة للكولين (معاكسة للتأثيرات الموسكارينية).
- تأثيرات مثبتة للجملة العصبية المركزية: يُستخدم لمعالجة الأرق (من الفقرة التالية).
- فعالية مخدرة موضعية. وتأثيرات مضادة لداء السفر.

● Dimenhydrinate: تأثيرات مضادة لداء السفر مرتبطة بالقدرة المضادة للكولين.

● Cyproheptadine: تأثير حاصر للمستقبلات السيروتونية: زيادة الشهية.

● Cyclizine: تأثير مضاد للإقياء نتيجة تثبيط منطقة الزناد.

● oxomemazine, mequitazine: تأثيرات مضادة للسعال.

- كبروا البنات (Cyproheptadine) وزادت شهيتهن (بزيد الشهية).
- أم مازن ما بتلبس ابنها غير قميص مكوي لحتى ما يسعل:
- oxomemazine, mequitazine: تأثيرات مضادة للسعال.
- أم مازن: oxomemazine.
- مكوي: mequitazine.

خامساً: الاستعمالات السريرية لمضادات الهيستامين H1:

تُستعمل مضادات الهيستامين H1 في الحالات التالية:



1. **التهابات الجلد التحسسية:** (خاصةً الأشكال الحليمية الودمية) مثل الشري⁹ Urticaria (الصورة المجاورة) حيث يُفضّل استعمال مضادات الهيستامين غير المُركنة (الجيل الثاني).
2. **التهاب الأنف التحسسي** وكذلك التهاب الملتحمة التحسسي.

9 للاطلاع: الشري مرض حساسي جلدي. يحدث عادة نتيجة التعرض لمادة مؤرجة ما يسبب آفة جلدية مميزة تسمى اللحبة أو الانتثار الشروي.

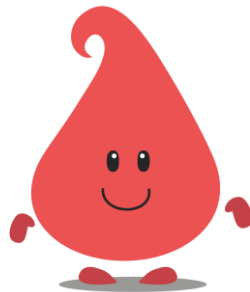
3. **داء (دوار) السفر Motion Sickness**: يمكن استعمال مضادات الهيستامين H1 (Hydroxyzine, Meclizine, Dimenhydrinate, Diphenhydramine) للوقاية من أعراضه.
4. **التركين (مهدئات أو مسكنات)**: كالبروميثازين Promethazine، من الأرشيف: وفي التخدير الموضعي للتدخلات الجراحية الموضعية تهدئة المريض وفي عمليات التنظير.
5. **معالجة الأرق Insomnia**: الحالات الخفيفة من الأرق، حيث يمكن استعمال أدوية الجيل الأول في هذه الحالة مثل (Diphenhydramine, Doxylamine).
6. **التخفيف من حالات الغثيان والإقياء**.

تكون مضادات الهيستامين H1 غير فعالة في الحالات التالية:

- ❌ تكون مضادات الهيستامين H1 **غير فعالة في معالجة الربو القصبي** لأن الهيستامين ليس إلا واحداً من الوسائط التي تتدخل في الآلية المرضية للربو¹⁰، وهي بطيئة التأثير نسبياً.
- ❌ لا تفيد مضادات الهيستامين H1 في الحالات الإسعافية لكل من:
 - 👉 **الصدمة التأقية**: يجب أن يعطى المريض الأدرينالين (الذي يملك تأثيرات على الليف العضلي الأملس معاكسة لتأثيرات الهيستامين من خلال ارتباطه بمستقبلاته خاصة)، والستيروئيدات القشرية وريدياً، مع الإملء الوعائي (أي إعطاء السوائل لمعوضة نقص حجم البلازما).
 - 👉 **وذمة كوينك¹¹ وذمة الحنجرة**: حيث يعطى الستيروئيدات القشرية حقناً.

ملاحظات:

- ❖ يجب عدم مشاركة مضادات الهيستامين H1 مع مثبطات الماو MAO (Monoamino Oxidase) لأنها **تزيد التأثيرات المضادة للكولين** لمضادات الهيستامين H1¹².
- ❖ يمكن لمضادات الهيستامين H1 أن **تزيد تأثير المثبطات الأخرى للجهاز العصبي المركزي** بما فيها الكحول.



¹⁰ في الربو تتشارك ثلاث آليات وهي: التشنج القضي والوذمة الانتهاجية وزيادة المفرزات، لذا عند علاج الربو يجب معالجتهم سوياً.

¹¹ للاطلاع: تعرف أيضاً بالوذمة الوعائية وتحدث بسبب رد فعل مناعي محرض بدواء (الأسبيرين والبنيسيلين مثلاً) أو بسموم أو بأطعمة معينة، كما قد يكون موروثاً وقد يكون مجهول السبب، وهي حالة إسعافية تطلب علاج مباشر.

¹² من الأرشيف: فمثلاً مضادات الهيستامين H1 من الجيل الأول تنقص من فعالية مثبطات الكولين إستراز المعطاة لمرضى الزهايمر.

سادساً: الحرائك الدوائية لمضادات الهيستامين H1:

- ◆ **تُمتَص مضادات الهيستامين H1 بشكل جيد** بعد إعطائها عن طريق الفم مع تراكيز بلاسمية عظمى بعد ساعة إلى ساعتين.
- ◆ تتمتع **بتوافر حيوي جيد** وتتوزع في مختلف الأنسجة.
- ◆ **نصف العمر البلاسمي** 4-6 ساعات باستثناء الميكليزين Meclizine 12-24 ساعة.
- ◆ **تستقلب كل أدوية الجيل الأول وبعض أدوية الجيل الثاني** (مثل اللوراتادين Loratadine) بواسطة جمة السيتوكروم P450 الكبدية.
- ◆ يُطرح القسم الأكبر من **السيتريزين Cetrizine بدون تبدل في البول** بينما يُطرح القسم الأكبر من **الفكسوفينيدين Fexofenadine بدون تبدل في البراز**.

سابعاً: التأثيرات غير المرغوبة لمضادات الهيستامين H1:

يمكن لمضادات الهيستامين H1 أن تحدث التأثيرات الجانبية التالية¹³:

1. نعاس.
2. اضطراب في المطابقة.
3. جفاف فم.
4. غثيان.
5. احتباس بولي.
6. ارتكاسات تحسسية خاصة بعد التطبيق الموضعي.
7. تحسس ضيائي بعد استعمال الـ phenothiazine.
8. تشوهات جنينية بعد استعمال الـ cyclizine عند الحوامل (تأثير مثبت عند الحيوان بالمقادير الكبيرة).

ثانياً: معاكسات الهيستامين على المستقبلات H2

- تؤثر بشكل انتقائي على H2 (لا تؤثر على H1)، وهي **معاكسات تنافسية للهيستامين** وقابلة للعكس بشكل كامل.
- تحصر هذه الأدوية مستقبلات الهيستامين H2 في كل مكان، لكن استعمالها السريري الوحيد هو **تنشيط الإفراز الحمضي المعدي** بالحصص التنافسي لارتباط الهيستامين بمستقبلاته مما يؤدي إلى نقص التراكيز الخلوية للـ cAMP.
- تثبط الإفراز الحمضي الأساسي **بدرجة فعالية أكثر من 90٪**، كما تثبط الإفراز الحمضي المُحرَّض بالطعام، وتعد ذات فعالية خاصة ضد الإفراز الحمضي الليلي.

¹³ ركز الدكتور على رقم 7 و 8 فقط.

• تناقص استعمال هذه الأدوية مع ظهور مشبطات مضخة البروتون (راجع الصورة بالصفحة 6)

(PPI) Proton Pump Inhibitors، كما تستعمل كخيار ثانٍ (بعد الـ PPI) في معالجة:

- القرحة الهضمية Digestive Ulcers.
- قرحة الكرب (الشدة) الحادة Acute Stress Ulcers.
- الجزر المعدي المريئي (GERD) (Gastro-Esophageal Reflex Disease).
- تناذر زولينغر-إيلسون¹⁴ Zollinger-Ellison Syndrome.
- النزوف الهضمية من منشأ معدي أو عفجي.

• تشمل هذه المجموعة كل من: السيميتيدين Cimetidine حالياً غير مُستعمل تقريباً بسبب

وجود أدوية أخرى أفضل منه مثل: النيزيتيدين Nizatidine، الفيموتيدين Famotidine،
الرينيتيدين Ranitidine.

- رحت عند السمان لرجلو الدينات وجيب زيت قام رنتلي أمي لأتطمئن عسيارتنا المفيمة.
- سمان: سيميتيدين، زيت: نيزيتيدين، رنتلي: رينيتيدين، المفيمة: فيموتيدين، الدينات جمع دين كلن بينتهوا ب (دين).

ثانياً: معاكسات الهستامين غير مباشرة التأثير

❖ هذه الأدوية لا تؤثر على المستقبلات الهستامينية النوعية، بل تؤثر على تحرر الهستامين أو تعاكسه فيزيولوجياً أو تمنع اصطناعه.

❖ تعاكس فيزيولوجي: كما ذكرنا سابقاً باستعمال الأدرينالين الذي يملك تأثيرات على الليف

العضلي الأملس (الأدرينالين ينبه بيتا 2 مما يؤدي لتوسع قصبي) معاكسة لتأثيرات الهستامين نتيجة تأثيرها على مستقبلات أخرى (تنبيه H1 مما يؤدي لتشنج قصبي). لذلك يستعمل لإنقاذ الحياة في الصدمة التأقية.

❖ معالجة الربو:

1. كروموجلوكات (الصوديوم) (Lomudal) Na Cromoglycate:

✓ تعاكس تحرر الهستامين من الخلايا البدينة.

¹⁴ للاطلاع: ينجم هذا التناذر عن ورم في البنكرياس مفرز للغاسترين (الهرمون المنبه للخلايا الجدارية المفرزة للحمض المعدي)، يُسبب تفرغ الغشاء المخاطي المعوي.

✓ تعطى فموياً أو بطريق الاستنشاق.

✓ تستعمل في معالجة الربو الخفيف، والمعالجة الوقائية للربو المحرض بالجهد.

✓ تستعمل أيضاً في معالجة التهاب الأنف التحسسي.

2. كيتوتيفين Ketotifne (Zaditen):

وهو يعمل بآلية مزدوجة:

✓ شبيهه بالكروموجلوكات: يمنع نزع تحبب الخلايا البدينة وبالتالي يمنع تحرر الهيستامين.

✓ مضاد للهيستامين: حيث يعاكس H1، فعال بالطريق الفموي في المعالجة الوقائية للربو.

قصة لحفظ العوامل التي تسبب نزع تحبب الأسسات:

- كان في بيتين صغار عم يرجفوا وشكلن برّدين كثير، قربت منهن لشوف يا ترا لابسين شي؟ طلعت تيابن ملوثة بالكورار قمت عطيتن مسكن (مورفين) ليهودوا شوي وجبتلن نيدو.
- وأنا يومها كان عندي ديت (موعد) مع جين وفينوس وتفاجانا كثير لأنو ما أدرينا أنو كولين رجعت من النيل قام هسترنا من الفرع.
- بيتين: بيتين برّدين: ميريردين ترا لابسين شي: تربسين
- تيابن ملوثة بالكورار: تيوبوكورارين مسكن: مورفين
- نيدو: ايندوتوكسين ديت مع جين: ديتيرجين فينوس: فينينس
- أدرينا: أدريالين كولين اجت من النيل: سكسينيل كولين
- هسترنا: طلع الهيستامين منا، يعني هدول بطالعوا الهيستامين

أوفر فيو *_

يزداد تحرر الهيستامين عند زيادة cGMP بينما يتثبط تحرره بزيادة Camp

أهم العوامل التي تزيد تحرر الهيستامين

تحرر الهيستامين في الجهاز العصبي المركزي: بواسطة ريسيربين reserpine.

نزع تحبب الأسسات: بواسطة: trypsin, peptine, detergent, venins, succinylcholine, tubocurarine, adrenaline, endotoxine, morphine, codeine, meperidine,

تمزق الخلايا البدينة: عند التحسس، أو بتفاعلات الضد-مستضد.

■ راجع الصفحات: 8+7+6

استعمالات الهيستامين:

- يُستعمل الهيستامين ككاشف فارماكولوجي في الدراسات الدوائية.
- وكان الهيستامين يُستعمل في الاختبارات التشخيصية الآتية:
 1. اختبارات وظائف الرئة
 2. اختبار الإفراز الحمضي المعدي
 3. تشخيص أورام لب الكظر
- الاستعمال الوحيد تقريباً لمشابهات الهيستامين: البيتاهاستين
 Betahistidine (مشابه ضعيف لـ H1 و
 ومشابه لـ H3) في علاج مرض مينير Meniere.



تأثيرات مضادات الهيستامين H1:

نوعية	لانوعية
تخفيف: الالتهاب التحسسي، الحكة، العطاس، سيلان الأنف.	تأثير حاصر لمستقبلات α_1 أدرينرجية: مسؤول عن حدوث تأثيرات غير مرغوبة وهي: هبوط ضغط، دوار، تسرع قلب انعكاسي. تأثير حاصر للمستقبلات السيروتونية: زيادة الشهية (مثل: cyproheptadine).
إنقاص النقل العصبي في الجهاز العصبي المركزي.	تأثيرات مضادة للكولين (معاكسة للتأثيرات الموسكارينية): خاصة و البروميثازين، مسؤولة عن التأثيرات غير المرغوبة كجفاف الفم وتسرع قلب جيبي واحتباس البول.
التركين (خاصة أدوية الجيل الأول).	تأثيرات مضادة لداء السفر (تأثير مرغوب) مرتبطة بالقدرة المضادة للكولين، ومن هذه الأدوية.

تأثيرات مثبتة للجملة العصبية المركزية: نعاس وصعوبة في التركيز. تكون واضحة مع أدوية الجيل الأول التي تجتاز الحاجز الدموي الدماغي.	إنخفاض الإدراك، وإنخفاض الأداء الحركي النفسي
تأثير مضاد للإقياء نتيجة تثبيط منطقة الزناد (سيكلزين cyclizine).	زيادة الشهية.
تأثيرات مضادة للسعال بتأثير محيطي بالمشاركة مع مثبطات السعال المركزية.	معاكسة تأثيرات الهستامين على الألياف الملساء الهضمية والقصبية والوعائية.
فعالية مخدرة موضعية، مضادة للحكة لذلك يمكن استعمال مضادات الهستامين H1 في التخدير الموضعي عند الأشخاص المتحسسين للبروكائين.	معاكسة زيادة النفوذية الوعائية الشعرية.
_____	معاكسة اللطاخة والحكة من ثلاثي لويس.

▪ تفيد مضادات الهستامين H1 في الوقاية أكثر من العلاج.

▪ راجع: ص 15

تُستعمل مضادات الهستامين H1 في الحالات التالية:

التهابات الجلد التحسسية: (خاصةً الأشكال الحليمية الوذمية) مثل الشري.

التهاب الأنف التحسسي وكذلك التهاب الملتحمة التحسسي.

داء (دوار) السفر: للوقاية من أعراضه.

التركين (مهدئات أو مسكنات).

معالجة الأرق: الحالات الخفيفة من الأرق، حيث يمكن استعمال أدوية الجيل الأول في هذه الحالة.

التخفيف من حالات الغثيان والإقياء.

الأدوية المضادة لـ H2:

- تؤثر بشكل انتقائي على H2 (لا تؤثر على H1)، وهي معاكسات تنافسية للهستامين وقابلة للعكس بشكل كامل.
- تحصر هذه الأدوية مستقبلات الهستامين H2 في كل مكان، لكن استعمالها السريري الوحيد هو تثبيط الإفراز الحمضي المعدي.
- تشمل كل من: السيميتيدين Cimetidine، النيزيتيدين Nizatidine، الفيموتيدين Famotidine، الرينيديدين Ranitidine.

يرجى التركيز على:

1. أودية الجيل الأول والثاني والفرق بينهما.
2. أفعال المستقبلات H1.
3. التأثيرات الفارماكولوجية والتسمم والاستعمالات السريرية للهستامين.

فيديوهات *

كابلان:

- Pharm_06_Raymon_Ch01a_Histamine
- Pharm_06_Raymon_Ch01b_H1Antagano

سلسلة فيديوهات بسيطة للهستامين:

مقدمة:

<https://www.youtube.com/watch?v=N2vRPPHwYug>

آلية العمل والمستقبلات:

<https://www.youtube.com/watch?v=YS2lipwoMgg>

مضادات الهستامين:

<https://www.youtube.com/watch?v=RatRWzcRPHM>



اكتب ملاحظات

نصل وإياكم إلى ختام محاضرتنا * __ *

لا تنسونا من صالح دعائكم * __ *



RBCs

الإيكوزانويديات



11/4/2018

د. سفير حبيب 13

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم * _ *

نعود معكم أصدقائنا بمحاضرة جديدة من مادة الأدوية نتكلم فيها عن الإيكوزانويديات، أنواعها أهم تأثيراتها مع أهم معاكساتها و مشابهاتها.... باسم الله نبدأ * _ *

الفهرس

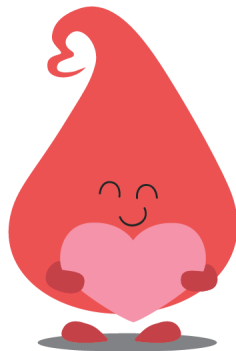
الصفحة	العنوان
2	لمحة فيزيولوجية وكيميائية عن الإيكوزانويديات
3	اصطناع الإيكوزانويديات Eicosanoids
4	سبيل Cyclo-oxygenases
7	سبيل Lipoxygenases
9	استقلاب الإيكوزانويديات
10	البروستاغلاندينات والترومبوكسانات
11	اللوكوترينات Leukotrienes
12	التأثيرات الفارماكولوجية للإيكوزانويديات
16	مشابهاة الإيكوزانويديات (PGs)
20	معاكسات الإيكوزانويديات
22	Overview

لمحة فيزيولوجية وكيميائية عن الإيكوزانويدات

- ❖ تُعتبر الإيكوزانويدات¹ Eicosanoids من الوسائط الكيميائية التي تتدخل في العديد من العمليات الفيزيولوجية، وهي أهم الوسائط في التظاهرات الالتهابية.
- ❖ تشمل الإيكوزانويدات كلاً من:
 - البروستاغلاندينات PGs يرمز لها بالأحرف D, E, F, H, I.
 - الترومبوكسانات Thromboxanes (TXs).
 - اللوكوترينات Leukotrienes (LTs).
- ❖ يتم اصطناع الإيكوزانويدات اعتباراً من حمض الأراشيدونيك.

حمض الأراشيدونيك:

- يتكوّن حمض الأراشيدونيك من 20 ذرة كربون وأربع روابط مضاعفة.
- يُشتق حمض الأراشيدونيك من الفوسفوليبيدات الغشائية Phospholipids بتأثير إنزيم Phospholipase A2 الذي يحتاج إلى تفعيل من قبل عامل ما².
- يتم تنبيه تحرّر حمض الأراشيدونيك من الفوسفوليبيدات الغشائية بتأثير كل من:
 - ثرومبين Thrombin: يحرّر حمض الأراشيدونيك في الصفائح الدموية.
 - C5a (المتعمة): تحرّر حمض الأراشيدونيك في الكريات البيضاء في زمر المعتدلات.
 - برادكينين Bradykinin: يحرّر حمض الأراشيدونيك في الخلايا الليفية.
 - تلاقي مولد الضد مع الضد في الخلايا البدينة.
- بشكل عام يتم تحرر حمض الأراشيدونيك نتيجة تلف أو أذية الخلايا.



¹ Are present in low concentrations in most cells but are synthesized and released "on demand" in response to stimuli, including IgE-mediated reactions, inflammatory mediators, trauma, heat, and toxins.

² عامل أذية أو عامل التهابي أو هرموني أحياناً.

اصطناع الإيكوزانويدات Eicosanoids

➤ يمر اصطناع الإيكوزانويدات بعدة سبل، وفيها يتم تشكيل **مركبات وسيطة** إلى حين الوصول للمنتجات النهائية، ويتم ذلك في طورين:

• **الطور الأول:** وهو المرحلة المشتركة بين سبل الاصطناع، وفيه يتم **تحرر حمض الأراشيدونيك Arachidonic** بتأثير الإنزيم PLA₂.

• **الطور الثاني:** الطور الذي يعمل على تشكيل المواد المختلفة، حيث يتم **تحول حمض الأراشيدونيك إلى مادة فعالة**.

➤ توجد الحموض الدسمة (بقسمها الأعظمي في العضوية) مندخلة في الفوسفوليبيدات الغشائية الخلوية بأشكال مختلفة، ولكي تستقلب **لا بد من تحررها** من هذه الفوسفوليبيدات.

➤ يتم تحرر حمض الأراشيدونيك من الفوسفوليبيدات الغشائية بتأثير إنزيم Phospholipase A₂ وهو أحد الإنزيمات التي تملك **مواقع ارتباط مختلفة** على الفوسفوليبيدات.

➤ يتأكسد حمض الأراشيدونيك بعد تحرره ليشكل **العديد من المنتجات** التي تختلف حسب نوع الإنزيم الذي يقوم بعملية **الأكسدة**.

➤ أمثلة عن المنتجات المختلفة التي تتكون حسب نوع الإنزيم المشارك:

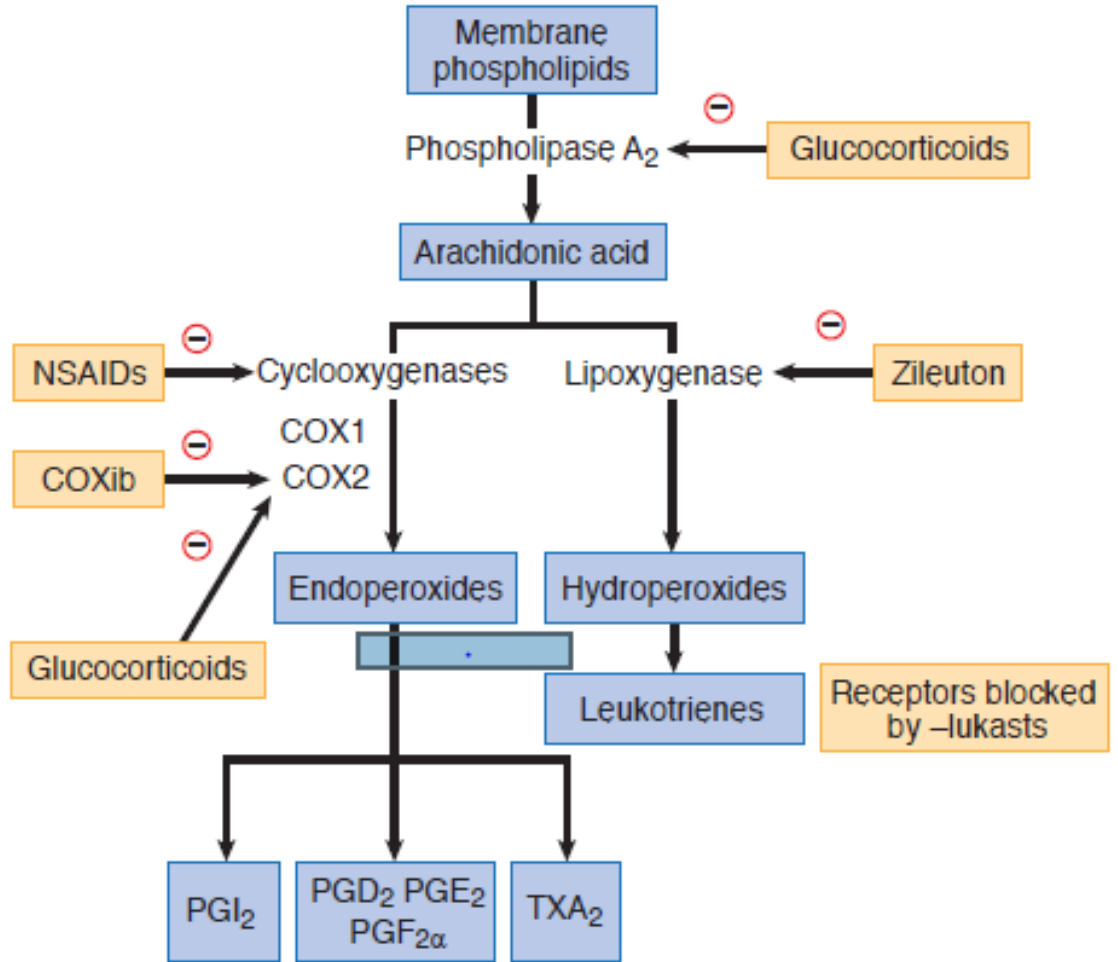
- إنتاج الليكوترينات LTS عن طريق إنزيم Lipoxygenase.
- إنتاج الليبوكسينات LXs عن طريق إنزيم Lipoxygenase.
- إنتاج الإيبوكسيدات Epoxides عن طريق إنزيم Epoxxygenase (Cytochrome P450).
- إنتاج الإيزوبروستانات Isoprostanes عن طريق الجذور حرة.
- إنتاج البروستاغلاندينات PGs عن طريق إنزيم PGH Synthase.
- إنتاج الترومبوكسانات TXs عن طريق إنزيم PGH Synthase.

- يتم تثبيط A₂ Phospholipase بواسطة Lipocrotines (عديدات ببتيد تتحرر بتأثير الكورتيكويدات السكرية).
- سنتحدث بشكل أساسي عن اللوكوترينات، البروستاغلاندينات والترومبوكسانات.

➤ يتم اصطناع الإيكوزانويدات (الترمبوكسانات، البروستاغلاندينات، اللوكوترينات) بأحد السبيلين:

- سبيل سيكلوأوكسجيناز Cyclo-oxygenases.
- سبيل ليبوأوكسجيناز Lipoygenases.

نلاحظ في الصورة
جانباً سبيلا
اصطناع
الإيكوزانويدات
ومنتجاتهما النهائية.



نبدأ الآن الحديث عن سبيلي اصطناع الإيكوزانويدات..

أولاً: سبيل Cyclo-oxygenases (COXs)

كما يتأكسد حمض الأراشيدونيك بواسطة **إنزيمات Cyclo-oxygenases** ليعطي في البداية **مركبات وسيطة وهي Endoperoxides (PGG2, PGH2)** التي تعتبر منشأاً للمركبات النهائية التالية:

✓ البروستاغلاندينات: PGI_2^3 , $PGF_{2\alpha}$, PGE_2 , PGD_2 .

✓ الترمبوكسانات: TXA_2 .

3 ويدعى أيضاً بالـ Prostacyclin.

يوجد نموذجين من إنزيمات Cyclo-oxygenases (تابع مع المخطط في الصفحة التالية):

1. COX₁:

- هي إنزيمات **بنوية** تعمل في الحالة الطبيعية.
- مسؤولة عن الإنتاج **الطبيعي الفيزيولوجي** للبروستاغلاندينات.
- توجد عملياً في غالبية الخلايا وخاصةً في المعدة والكلية والصفائح الدموية.
- تؤدي إلى إنتاج بروتاغلاندينات تقوم بوظائف **حماية للخلايا** فهي تحمي مخاطية المعدة ضد الإفراز الحمضي⁴، وتساعد على **تجمع الصفائح** كما هو الحال في TXA₂.
- **تزداد** فعاليتها 2-4 مرات بالمنبهات الالتهابية.
- يتم تثبيطها باستعمال مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs والأسبيرين.

2. COX₂:

- هي إنزيمات **مرضية محرزة التهابياً**.
- مسؤولة عن الإنتاج الزائد للبروستاغلاندينات في حال **المرض أو الالتهاب**.
- توجد في الخلايا الليفية والبالعات والخلايا الغضروفية والرحم.
- **يتفعل** هذا الإنزيم بالمنبهات الالتهابية (السيتوكينات Cytokines، المواد المولدة للانقسام وعوامل النمو Growth Factors).
- تؤدي هذه الإنزيمات إلى إنتاج بروتاغلاندينات تقوم بوظائف التهابية مثل **حشد الخلايا الالتهابية وزيادة حساسية مستقبلات الألم الجلدية، وتنظيم الحرارة** في مستوى الوطاء (Inflammation, Pain, Fever).
- يتم تثبيطها بـ NSAIDs والأسبيرين أيضاً، **ويتم تثبيطها لوحدها نوعياً بالكورتيكويدات السكرية كال Coxibs**.

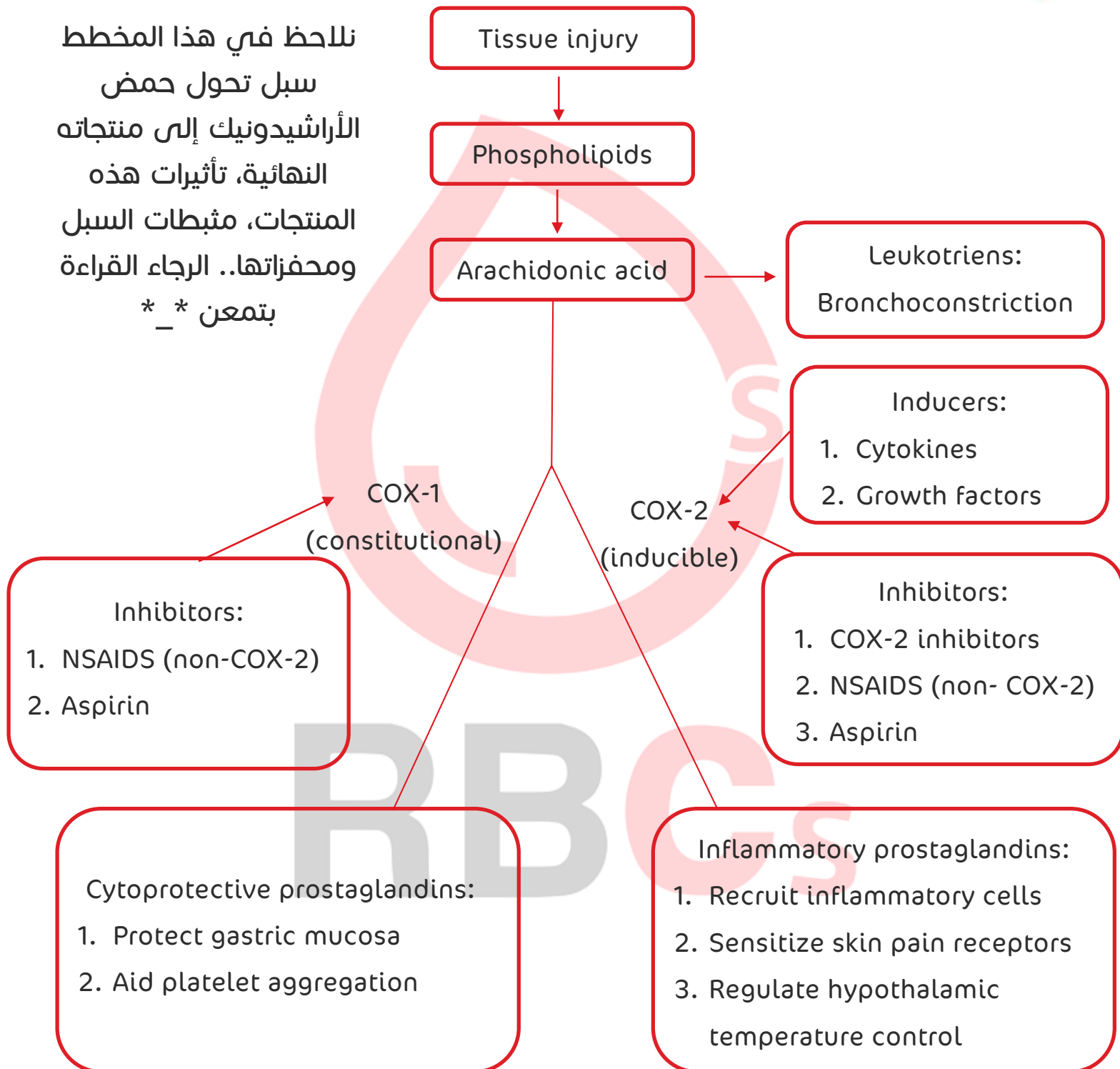
ملاحظات:



- يتم تثبيط كلا من COX1 و COX2 بـ NSAIDs والأسبيرين.
- تتشابه COX1 و COX2 بنسبة 60% من سلسلة الحموض الأمينية بينما تختلف بحجم وشكل مواقع الارتباط على الركيزة Substrate كما تختلف بآماكن الحث والتنبيه.
- إن الفروق البنوية بين الإنزيمين هي التي سمحت بتطوير مثبطات انتقائية نوعية لـ COX2 دون التأثير على COX1.

4 تلعب دور مثبط للإفراز الحمضي المعدي ولها دور في زيادة إفراز المخاط والبيكربونات التي تحمي مخاطية المعدة من حمض كلور الماء، لمزيد من المعلومات راجع بوست القرحة المعدية.

نلاحظ في هذا المخطط
سبل تحول حمض
الأراشيدونيك إلى منتجاته
النهائية، تأثيرات هذه
المنتجات، مثبطات السبل
ومحفزاتها.. الرجاء القراءة
بتمعن *_



ملاحظات هامة:

لا يتم الاصطناع الحيوي للمركبات الوسيطة Endoperoxides بشكل متشابه في جميع

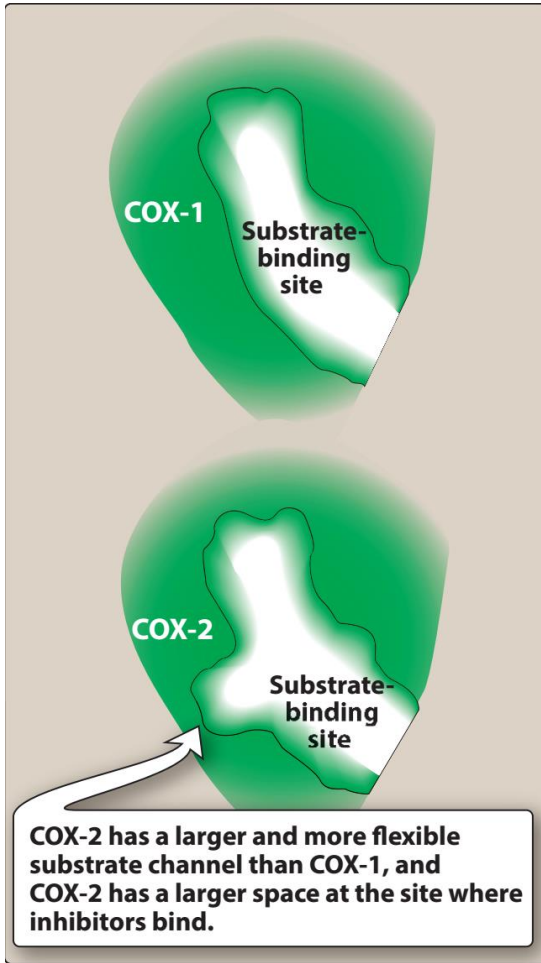
الأنسجة حيث أن هذا الاصطناع يتعلق بنموذج ال COX والإنزيم الوسيط.

✓ في الصفائح الدموية: يغلب اصطناع TXA2 الذي يلعب دوراً في زيادة تجمع

الصفائح المساهمة في عملية التخثر وله أيضاً تأثير مقبض وعائي.

✓ في **الاندوتيليوم الوعائي** المكوّن الرئيسي هو PGI₂ الذي يُوسع الأوعية ويعمل أيضاً كمضاد لتجمع الصفائح.

✓ في **البالعات والمعتلات والخلايا البدينة**: يتم إنتاج مزيج من المركبات (بروستاغلاندينات والترومبوكسانات) مع سيطرة PGD₂ في الخلايا البدينة و PGE₂ في البالعات.



نلاحظ في هذه الصورة اختلاف مواقع ارتباط الركيزة بين COX1 و COX2 وموقع التثبيط الكبير لـ COX2

ثانياً: سبيل Lipoxigenases

❌ تؤدي أكسدة حمض الأراشيدونيك بواسطة **إنزيمات Lipoxigenase (Dioxygenases)** إلى تشكيل:

- Hydroperoxyeicosatetraenoic acids (HPETE).
- Leukotrienes (LTB₄).
- Cysteinyl Leukotrienes (LTE₄, LTD₄, LTC₄).
- Lipoxines (LXs).

❌ يتشكل في البداية **مركبات وسيطة** مثل: 12-HETE, 15-HETE و LTA₄ الذي يتحول إما لـ LTB₄ أو إلى مركبات Cysteinyl Leukotrienes (LTE₄, LTD₄, LTC₄).

❌ تشارك Lipoxigenase أيضاً في استقلاب العديد من المواد الخارجية: Styrene, Parathion, Benzopyrenes (سلايدات).

✍ نميز نموذجين من إنزيمات Lipoxygenases:

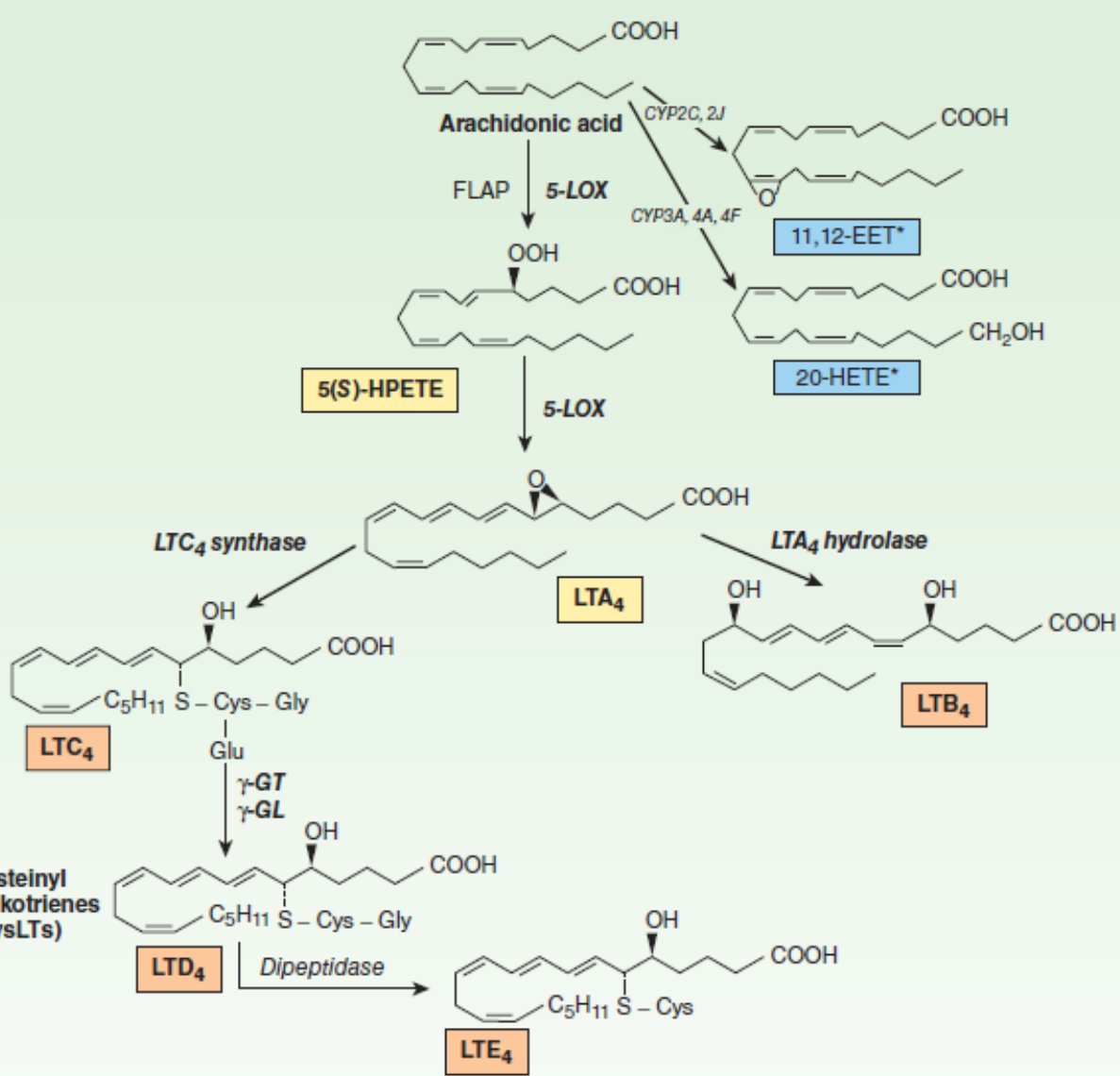
1. 5-Lipoxygenase:

← يوجد في مختلف الخلايا (المعتدلات، الحمضات، وحيدات النوى، البالعات، الخلايا البدينة والخلايا الكيراتينية).

← يتم تفعيل هذا الإنزيم بواسطة بروتين غشائي يُدعى الـ Five Lipoxygenase activated protein (FLAP) الذي يُثبت حمض الأراشيدونيك ويخضعه لتأثير الإنزيم.

2. 12-Lipoxygenase:

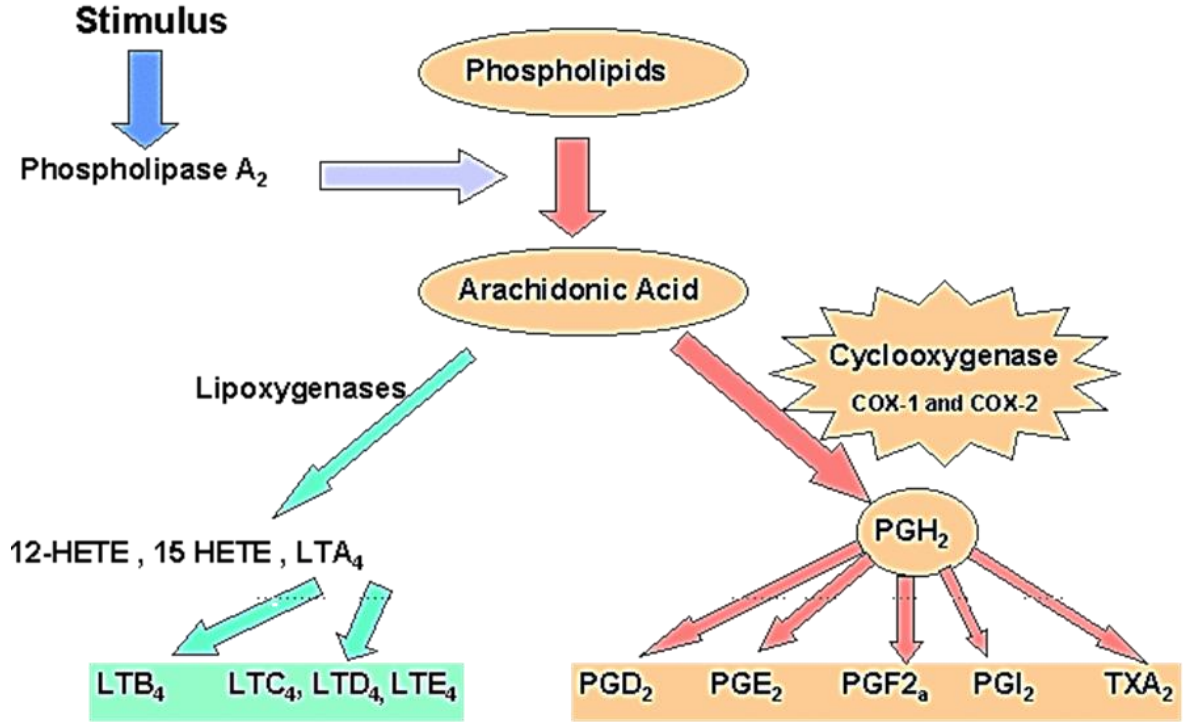
← يوجد في الصفائح الدموية والجلد، وله دور في الصدف⁵ Psoriasis.



نلاحظ في هذه
الصورة سير
سبيل الـ
Lipoxygenases
ومركباته
الوسيلة
ومنتجاته النهائية

⁵ الصدف مرض مزمن يتظاهر بأماكن في الجلد محمرة مرتفعة عن بقية الجلد، حدودها واضحة عن الجلد السليم، وتعلوها قشرة بيضاء فضية وتنقشر باستمرار وهي عبارة عن مناطق التهاب في الجلد وتكوين الجلد بسرعة أكبر من العادي ويشعر الإنسان بالألم والحكة في هذه الأماكن.

Figure 2 : Biosynthesis of eicosanoids



نلاحظ في هذه الصورة سبيلا اصطناع الإيكوزانويديات، المركبات الوسيطة (كالـ HETE15, PGH2, LTA4) والنواتج النهائية.

بعد أن انتهينا من الحديث عن اصطناع الإيكوزانويديات، ننتقل الآن للحديث عن استقلاب الإيكوزانويديات..

استقلاب الإيكوزانويديات

- ✍ **تتعدل** معظم مشتقات حمض الأراشيدونيك لتتحول إلى مركبات أقل فعالية من المركب الأصلي.
- ✍ ويتم هذا التعطيل بواسطة العديد من الإنزيمات الموجودة في الخلية والتي تُصنّف إلى:
 - إنزيمات تقوم بأكسدة الحموض الدسمة، ويحصل هذا التعطيل **بطيء**.
 - إنزيمات نوعية تقوم بتعطيلها **بسرعة**.
- ✍ تتصف معظم مشتقات حمض الأراشيدونيك بنصف عمر حيوي بلاسمي $T_{1/2}$ **قصير جداً**، حيث يبلغ العمر النصفى لـ PGI_2 أقل من 5 دقائق، ولـ TXB_2 يساوي 30 ثانية.
- ✍ يُستقلب LTB_4 إلى 20 Carboxy LTB_4 ، أما LTC_4 و LTD_4 فيُستقلبان إلى LTE_4 .
- ✍ تطرح هذه المستقلبات عن طريق **البول**.

كما ذكرنا سابقاً تشمل الإيكوزانويدات كلاً من البروستاغلاندينات PGs والترومبوكسانات TXs واللوكوترينات LTs، سنتحدث الآن عن مستقبلات كلٍ منها بشيءٍ من التفصيل.

البروستاغلاندينات والترومبوكسانات

مستقبلات البروستاغلاندينات

❖ توجد 5 أنواع من مستقبلات البروستاغلاندين PGs على سطح الخلية، ترتبط جميعها

بالبروتين G_i .

❖ اعتمدت آلية تسميتها حسب نوع اللجين Ligand (نوع البروستاغلاندين) وهي كالتالي:

- PGD_2 J DP
- PGE_2 J EP
- PGI_2 J IP
- $PGF_{2\alpha}$ J FP
- TXA_2 J TP

❖ يؤدي تنبيه هذه المستقبلات إلى تثبيط أو تنبيه الـ Adenylyl Cyclase (أي G_i , G_s) أو تنبيه Phospholipase C (أي G_q).

❖ والذي يؤدي إلى (تكوّن أو تثبط تكوين المراسيل الثانوي):

⬅️ تكوين DAG (Diacylglycerol) و IP3 (Inositol 1,4,5 triphosphate) ← نوع البروتين G_q .

⬅️ $cAMP \uparrow$ أو $cAMP \downarrow$ ← نوع البروتين G_i أو G_s .

إذاً: تتواسط $PGF_{2\alpha}$ و TXA_2 بالإضافة إلى اللوكوترينات LTs بعض التفاعلات عن طريق تفعيل استقلاب Phosphatidylinositol (وتشكيل IP3 و DAG) وزيادة الكالسيوم داخل الخلايا مؤديةً بذلك إلى تفعيل شلال من التفاعلات وصولاً إلى إحداث تأثيرها المتوقع.

⁷ غالب المراجع تضم مستقبل TXA₂ إلى مستقبلات البروستاغلاندينات وذلك بها أنّ TXA₂ يتشكل بدءاً من المركب الوسيط PGH₂ "المركب الوسيط الذي ينشأ منه باقي البروستاغلاندينات أيضاً" – انظر الصورة ص.9.

اللوكوترينات (LTs) Leukotrienes

- ✍ يتم اصطناعها اعتباراً من حمض الأراشيدونيك بطريق Lipoxygenases (خاصةً 5-Lip) الذي يتواجد في الرئة والصفائح الدموية والخلايا البدينة والكريات البيض.
- ✍ عند تنبيه الخلية تهاجر هذه الإنزيمات إلى الغشاء النووي حيث تترافق مع بروتين غشائي ضروري لتفعيلها يدعى FLAP.
- ✍ يتحول حمض الأراشيدونيك إلى مركب غير ثابت وغير مستقر هو LTA_4 (عبارة عن مركب وسيط) الذي يمكن أن يتحول إلى LTB_4 أو أن يشكل طليعة لـ LTs Cysteinyl ($LTD_4, LTE_4, LTF_4, LTC_4$).
- ✍ وكما ذكرنا سابقاً، يُستقلب LTB_4 إلى 20 Carboxyl- LTB_4 ، في حين أن LTC_4 و LTD_4 يستقلبان إلى LTE_4 الذي يطرح في البول.
- ✍ تعتبر LTs من أقوى المقبضات القصية.

مستقبلات اللوكوترينات LTs

⦿ تدعى هذه المستقبلات:

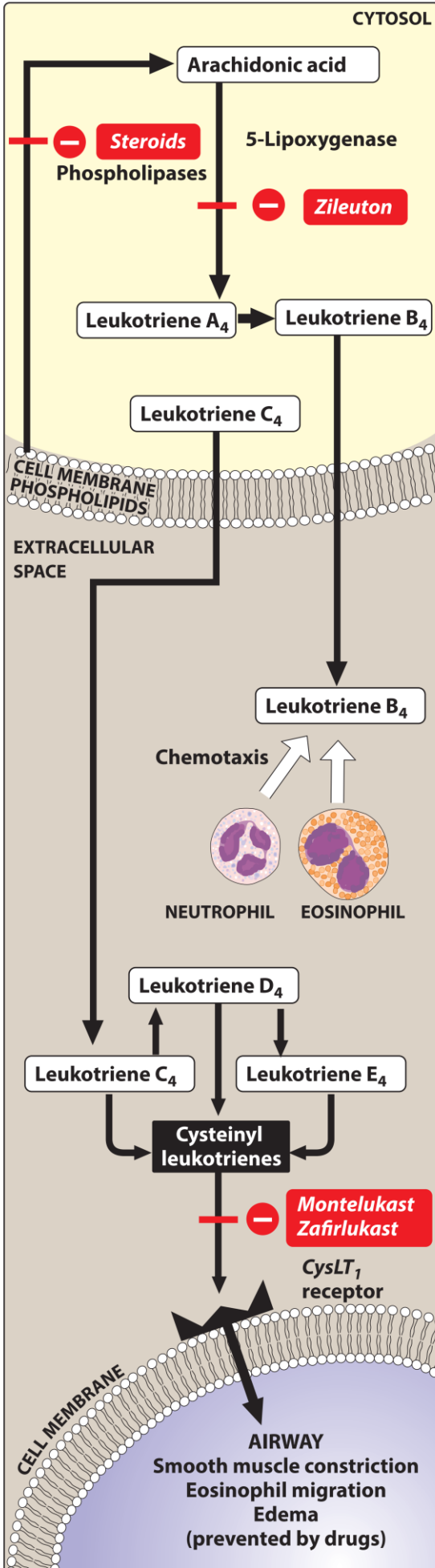
- BLT عندما يكون اللجين Ligand هو LTB_4 .
- CysLT عندما يكون اللجين هو LTs Cysteinyl.
- ⦿ تعتمد آلية التأثير على تشكيل الـ IP_3 وزيادة الكالسيوم داخل الخلايا.

LTB_4 :

✍ يرتبط LTB_4 بمستقبلاته النوعية مؤدياً إلى تأثيراته داخل الخلوية:

- تفعيل عديدات النوى ووحيدات النوى.
- تحفيز الانقسام الخلوي.
- الالتصاق الخلوي.
- الانجذاب الكيميائي.
- زيادة إنتاج الساييتوكينات من البالعات الكبيرة واللمفاويات.

✍ يعد LTB_4 وسيطاً مهماً في كل أنواع الالتهاب حيث يؤدي دوراً مهماً في الفيزيولوجيا المرضية لـ (الربو، التظاهرات الرئوية والأليرجائية، أمراض القولون الالتهابية، داء الصدف).



Cysteinyl LTs:

تسبب الـ Cysteinyl LTs تقبضاً شديداً في القصبات وتوسعاً في معظم الأوعية (ولكنها تقبض الأوعية الإكليلية).

تكون الـ Cysteinyl LTs مهمة بشكل خاص في الربو القصبي لذلك نجد أن الأدوية المعاكسة لليكوترينات تلعب دوراً في معالجة الربو القصبي.

تحدث اللوكوترينات تجمعاً صفيحياً وتزيد من النفوذية الوعائية الشعرية فتؤدي إلى حدوث الوذمة (أرشيف).

صورة توضح بعض الوسائط الكيميائية المتداخلة بالربو

بعد الحديث عن تصنيع الإيكوزانويدات ومستقبلات كل منها، ننتقل الآن لدراسة التأثيرات الفارماكولوجية لها..

التأثيرات الفارماكولوجية للإيكوزانويدات

من أهم التأثيرات التي تقوم بها الإيكوزانويدات:

1. تخفيض الـ PGs بشكل عام عتبة تحمل الألم،

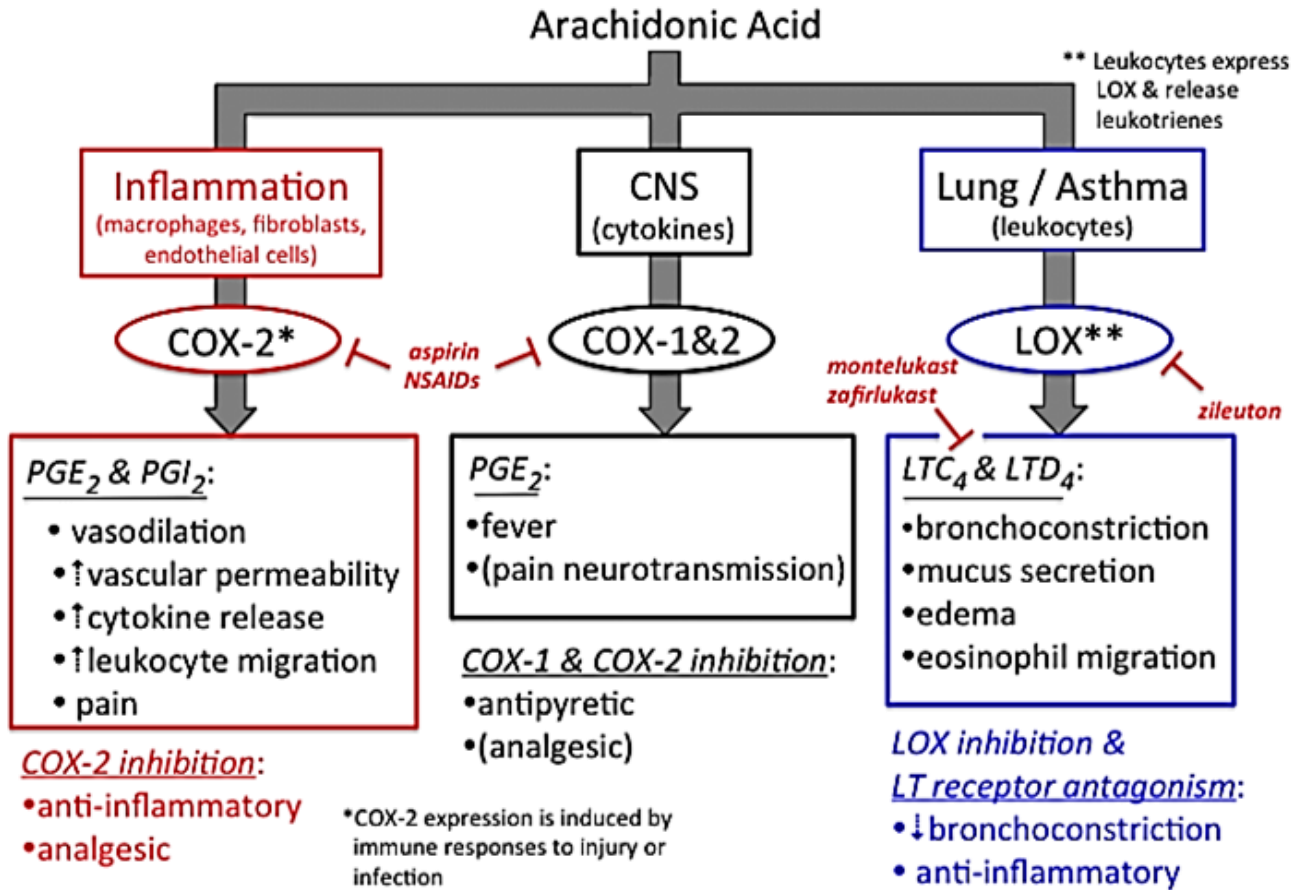
وبالتالي تقوم بتخفيض تراكيز الهيستامين

والبراديكينين اللازمة لتفعيل مستقبلات الألم،

ومن هنا كانت المعاكسات NSAIDs مسكنات

قوية في معالجة الألم.

2. يثبّط PGE تحرر NA (النورأدرينالين) من ألياف ما بعد العقد الودية، ويزيد تحرر كل من LH و FSH, ACTH, TSH, GH, prolactin (وبالتالي يوجد تداخل مع معظم الهرمونات).
3. يعمل كل من PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$ على **إنقاص ضغط باطن العين** من خلال زيادة إطراح السائل المائي من الغرفة الأمامية ومن هنا كانت المشابهات تعالج حالة الزرق مفتوح الزاوية المترافق مع ارتفاع الضغط داخل العينين.
4. يحدث النوم بعد حقن البطينات الدماغية بـ PGD_2 .
5. يؤدي الالتهاب إلى زيادة تركيز (cytokines, $TNF\alpha$, IL1B, IL6, Interferons α , β) الأمر الذي يؤدي إلى زيادة اصطناع PGE وبالتالي **ارتفاع الحرارة**، ويجب الانتباه إلى أن تنظيم الحرارة لا يخضع تحت تأثير الـ PGs وحدها؛ فهي تعد إحدى العوامل المؤثرة.
6. ينبّه كل من LTC_4 و LTD_4 إفراز LH و $LH-RH^9$.



نلاحظ في هذه الصورة السبيل الذي يمكن أن يسلكه حمض الأراشيدونيك والنواتج النهائية وتأثيراتها بالإضافة لتأثيرات تثبيط أنزيمات هذه السبل.

كما تطل تأثيرات الإيكوزانويدات اليث العضلي الأملس (الوعائي، القسبي، المعوي، التناسلي وخصوصاً الرحم) والكلية والخلايا الدموية، وتختلف التأثيرات حسب:

- نوع الإيكوزانويد.
- نوع المستقبل.
- مكان وجوده.

1. التأثيرات الفارماكولوجية لـ PGD₂:

- ✧ على مستوى الأوعية ← توسع وعائي.
- ✧ على مستوى عضلات الرحم ← ارتخاء.
- ✧ على مستوى العضلات الملس المعوية المعوية ← ارتخاء.
- ✧ على مستوى القصبات ← تأثير مقبض للقصبات ناجم عن تنبيه (غير نوعي) لمستقبلات ترومبوكسان TP وليس لمستقبلات D₂.
- ✧ على مستوى الصفائح ← تثبيط تجمع الصفائح.
- ✧ كما تقوم بتعديل تحرر هرمونات النخامى والوطاء لإطلاقها.

2. التأثيرات الفارماكولوجية لـ PGF_{2α}:

- ✧ تقبض عضلة الرحم عند الإنسان Uterine smooth muscle contraction.
- ✧ انحلال لوتيني في بعض الأنواع كالماشية.
- ✧ تقبض قسبي عند أنواع أخرى (القطط والكلاب).

3. التأثيرات الفارماكولوجية لـ PGI₂ (Prostacyclin):

- ✧ على مستوى الأوعية ← توسع وعائي Vasodilator.
- ✧ على مستوى الصفائح ← تثبيط تجمع الصفائح.
- ✧ على مستوى الكلية ← تزيد تحرر الرينين وإطراح الصوديوم بالتأثير على عود الامتصاص الأنبوبي للصوديوم.

4. التأثيرات الفارماكولوجية لـ TX:

- ✧ على مستوى الأوعية ← تقبض وعائي Vasoconstriction.
- ✧ على مستوى الصفائح ← زيادة تجمع الصفائح.

✧ على مستوى القصبات ← تقبض قصبي (يكون أكثر أهمية عند الخنزير الهندي بالمقارنة مع الإنسان)

5. التأثيرات الفارماكولوجية لـ PGE_2 :

تختلف باختلاف الزمر الفرعية لمستقبلات PGE_2 :

1. EP_1 : يؤدي تفعيل هذه المستقبلات إلى:

✧ على مستوى العضلات الملس في القصبات والسبيل المعدي المعوي ← تقبض.

2. EP_2 : يؤدي تفعيل هذه المستقبلات إلى:

✧ على مستوى القصبات ← تقبض قصبي.

✧ على مستوى الأوعية ← توسع وعائي.

✧ على مستوى العضلات الملس في السبيل المعدي المعوي ← ارتخاء.

✧ كما أنه يؤدي إلى تنبيه إفراز العصارة المعوية.

3. EP_3 : يؤدي تفعيل هذه المستقبلات إلى:

✧ تقبض العضلات الملس المعوي.

✧ تثبيط الإفراز الحمضي المعدي.

✧ زيادة الإفراز المخاطي في المعدة.

✧ تثبيط انحلال الدسم.

✧ تثبيط تحرر النواقل العصبية في الجهاز العصبي الذاتي.

✧ تنبيه تقلص رحم الحامل عند الإنسان.

ملاحظة هامة:

- سيرد معنا مركب باسم PGE_1 ، وبعد سؤالنا للدكتور تبين أنه لا وجود لمركب بهذا الاسم مستقل بحد ذاته، وإنما يُعتبر كناية عن تأثير PGE_2 على مستقبلاته من النمط الأول (EP_1).



نوع الـ PG	الليف الأملس الوعائي	الليف الأملس البولي التناسلي والهضمي	الليف الأملس القشري
PGD ₂	موسع وعائي	ارتخاء الرحم ارتخاء العضلات الملساء المعدية المعوية	مقبض ¹⁰
PGE ₁	-	يقبض العضلات الملساء المعدية المعوية	مقبض
PGE ₂	موسع هام	يرخي العضلات الملساء المعدية المعوية	موسع
PGF _{2α}	مقبض هام	يقبض عضلة الرحم	مقبض
PGI ₂	موسع هام	-	موسع
TXA ₂ ¹¹	مقبض هام	-	مقبض

مشابهات الإيكوزانويدات¹²

مشابهات PGs المستعملة في الأمراض القلبية الوعائية

7. إيبوبروستينول *Epoprostenol*:

- ✓ مشابه لـ PGI₂.
- ✓ غير فعال عن طريق الفم ويعطى حقناً (أرشف).
- ✓ يستعمل في **تثبيط تجمع الصفائح** (أثناء التحال الدموي أو غسيل الكلية) حيث يعمل مشابهاً لمستقبلات PGI₂ وخاصة في حال وجود مضاد استقلاب للهيبارين¹³.

¹⁰ بتأثير غير نوعي حيث يؤثر على مستقبلات الترومبوكسان.

¹¹ ذكر الدكتور أن الـ PGI₂ مضاد تجمع الصفائح في حين أن TXA₂ يزيد تجمع الصفائح.

¹² سيرد في هذه الفقرة مشابهات لأنواع من البروستاغلاندينات تُحدث تأثيرات معينة لم يرد ذكرها سابقاً في التأثيرات الفارماكولوجية لهذا النوع، وهنا لا يوجد تناقض، إلا أننا ذكرنا في الفقرات السابقة التأثيرات الفارماكولوجية التي ذكرها وركز عليها الدكتور.

¹³ مضاد استقلاب للهيبارين: كالخوف من النزف في حال عمل جراحي سابق على الدماغ أو حالة ارتفاع ضغط شرياني شديد، في هذه الحالة يعتبر الـ *Epoprostenol* أكثر أماناً من الهيبارين لتثبيط تجمع الصفائح.

✓ يستعمل أيضاً في معالجة ارتفاع الضغط الرئوي البدئي حيث يمتلك خصائص عدة (كتوسيع الأوعية، معاكسة تجمع الصفائح، معاكسة تطور التصلب العصيدي وحماية المخاطية المعدية).

خارجي:

■ ارتفاع الضغط الرئوي البدئي (Primary pulmonary hypertension (PPH): هو مرض نادر، تنضيق فيه الأوعية الدموية في الرئتين وبالتالي يرتفع الضغط الرئوي في الشريان الرئوي فوق المستوى الطبيعي (ويكبيديا).

2. أبروستاديل *Alprostadi*:

- ✓ مشابه لـ PGE₁.
- ✓ يستعمل في المحافظة على القناة الشريانية مفتوحة ريثما يتم التصحيح الجراحي عند الرضع الذين يعانون من بعض تشوهات القلب الولادية (أي يُعتبر علاجاً عَرَضياً ريثما يتم التداخل الجراحي للتصحيح).
- ✓ يُستعمل موضعياً حقناً ضمن الأجواف الكهفية في القضيب في علاج العجز الجنسي بالاستفادة من التوسيع الوعائي (أرشيف).

3. إوبروستول *Iloprostol*:

- ✓ مشابه لـ PGI₂, يستعمل في علاج داء Berger (الخثرة الوريدية السادة).
- ✓ يُعطى حقناً (أرشيف).

قصة المشابهات القلبية للبروستاغلاندينات:

- سوف نرسم للبروستاغلاندين بروتستد.
- في شب اسمو ايوو عم يستنى رفيقو ف برن التلفون و بقول ألو قام بتطلع ستو بدها تجي وتجب معا بروتستد قام البو(قلبو) صار يدق من الفرحة.
- تجمع الجملة كل المشابهات للأمراض القلبية:
- ايوو عم يستنى = ايووبروستينول، ألو ف بتطلع ستو = ألوبريستول، البو (قلبو) = البروستاديل .
- ومن القلب منعرف انو كل هدول للأمراض القلبية.

قصة استخدامات المشابهات القلبية للبروستاغلاندينات:

- كان (ايو عم يستنى دورو) ليشتري بمقصف المدرسة قام (بعد كل التجمعات) ليقدّر يشتري (ويخفف خنقة وضغط عرثينو).
- وقت الواحد بيتزوج قلبو-البو- بفرح وبضل مفتوح: هي الجملة بتعبر عن استخدامات الالبروستاديل للعجز الجنسي والمحافظة عالقناة الشريانية مفتوحة بالعمل الجراحي.
- ازا بدك برغر طيب بس قول (الو لستو) لمحمد لانو بتعمل (برغر) كثير طيب: هي الجملة بتعبر عن استخدام الالوبريستول بداء برغر.

مشابهات PGs المستعملة في الأمراض النسائية والتوليد

1. جيمبروست *Gemeprost*:

- ✓ مشابه لـ PGE1. ← يُعطى حقناً.
- ✓ يُستعمل لتوسيع عنق الرحم أثناء سير الرحم في بعض الفحوص الاستقصائية أو للإجهاض.

2. دينوبروستون *Dinoprostone*:

- ✓ مشابه لـ PGE2.
- ✓ يحقن موضعياً (Vaginal Insert) بمقادير ضئيلة لتحريض المخاض، وبمقادير كبيرة لإحداث الإجهاض أو وقف الحمل.
- ✓ يُستعمل موضعياً بشكله الهلامي في عنق الرحم لإحداث توسيع في عنق الرحم. (أرشيف)

3. سلبيرستون *Sulperstone*: (أرشيف)

- ✓ مشابه لـ PGE2 يستعمل تسريباً في الوريد أو حقناً عضلياً لإحداث الإجهاض ويشترك غالباً مع Imifepristone (مضاد بروجستروني). ← يُعطى حقناً.
- ✓ يُمنع استعماله عند المريضات المدخّنات أو اللواتي تجاوزن عمرهن 35 عاماً.

4. دينوبروست *Dinoprost*:

- ✓ مشابه لـ PGF_{2α}.
- ✓ يمكن استعماله تسريباً في الوريد أو استعمال Misoprostol (مشابه لـ PGE1) لتحريض المخاض.

5. كاربوبروست *Carboprost*:✓ يستعمل في معالجة النزف بعد الولادة.

قصة مشابهاة البروستاغلاندينات المستعملة في أمراض النسائية:

- كان في سيدة حامل مع زوجها بيير بالسيارة (الكار) وعم ياكلو بروسند وبعدا بدهن يروحوا عالجم ليرجعو دينو لرفيقو.
- سيدة حامل لتدل انو هدول للتوليد.
- بيير = سلبيروستون، سيارة (كار) = كاريووبروست، جيم: جيميبروست، دينو = دينووبروستون ، دينووبروست.

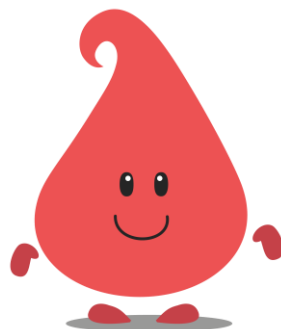
قصة وظائف مشابهاة البروستاغلاندينات المستعملة في أمراض النسائية:

- إذا كنتي حامل وبدك تولدي بسرعة أو بدك تجهضي ماعليكى غير تروحي عالجم: الجيميبروست يستخدم للمخاض و الإجهاض.
- بيير مالازم يدخن قدام مرتو يلي ولدت: سلبيروستون مامنعطيه للمدخنة.
- السيارة (الكار) يلي أكلو فيها بروسند صارت (تسرب زيت) بعد ماوصلتهن عالمشفى لتولد مرتو: كاريووبروست يستخدم لمعالجة النزف بعد الولادة.

مشابهاة PGs المستعملة في الأمراض الهضمية

ميسوبروستول *Misoprostol*:

- مشابه لـ PGE1.
- يُستعمل للوقاية من القرحة الهضمية الناجمة عن استعمال NSAIDs بمعاكسة الإفراز المعدي وحماية الخلايا.
- آليته: يعمل على إنقاص الإفراز الحمضي الأساسي والمحرّض وإفراز الببسين، كما يزيد من إفراز المخاط والبيكربونات.



ملاحظة: يكون الاستعمال الأساسي لهذا الدواء من أجل القرحة الناجمة عن NSAIDs، ولكن يمكن استعمالها كخط داعم لأدوية القرحة خط أول (مضادات مضخة البروتون) أو مع أدوية الخط الثاني (مضادات هستامين H2)، كما يمكن استعمالها في حال وجود مضاد استطباب لأدوية الخط الأول أو الثاني.

- ¹⁴ يستفاد منه في علاج القرحة العفجية.
- من أهم تأثيراته غير المرغوبة: الإسهال.
- يمنع استعماله عند المرأة الحامل.

- ميس حامل مالايزم تاكل بروسند لأنو بيعمل إسهال بس بروج القرحة: ميسوبروستول مالايزم نستخدمو عند الحوامل ويعمل إسهال وبعالج القرحة.

مشابهات PGs المستعملة في أمراض العين

لاتانوبروست *Latanoprost*:

- مشابه لـ $PGF_2\alpha$.
- يُستعمل لخفض ضغط باطن العين في الزرق مفتوح الزاوية (على شكل قطرات عينية).

- صبي جوعان لون عيونو (زرق) وقت شاف بروسند عالطاوله صار يحكي (لاتيني): لاتانوبروست بيستخدموه لمعالجة الزرق.

معاكسات الإيكوزانويديات Antagonists

- ❖ تملك بعض مشتقات الإيكوزانويديات (LTs, TXs) تأثيرات ضارة وغير مرغوبة، لذلك يمكن استعمال معاكساتها المباشرة وغير المباشرة في العديد من الحالات السريرية:
 - ← مثبطات سبيل COX (أي تثبيط اصطناع الإيكوزانويديات).
 - ← مثبطات $Phospholipase A_2$ (أي تثبيط تحرر حمض الأراشيدونيك).
 - ← معاكسات Thromboxanes (على مستوى الاصطناع أو معاكسات مباشرة للترومبوكسانات).
 - ← معاكسات Leukotrienes.

¹⁴ من هنا لنهاية هذه الفقرة أرشيف.

أولاً: معاكسات سبيل COX

- تشمل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs التي تثبط COXs فتمنع اصطناع PGs.
- تدرس هذه الأدوية مع المسكنات.

ثانياً: مثبطات Phospholipase A₂

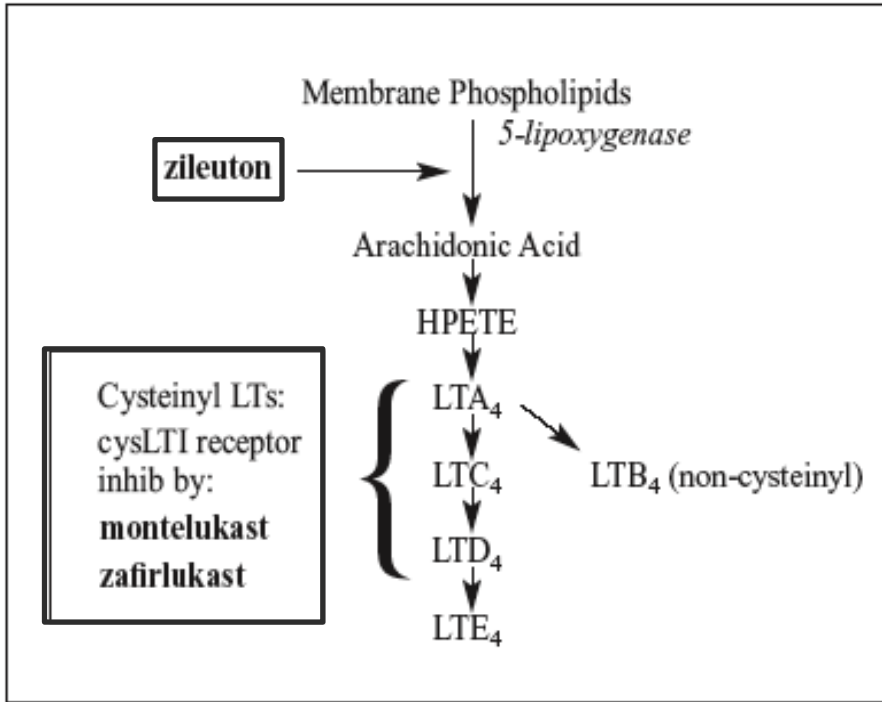
- تضم الكورتيكوستيرويدات السكرية Glucocorticoids التي تثبط Phospholipase A₂ نتيجة تحريرها للـ Lipocortines (عديدات الببتيد) وبالتالي تمنع اصطناع حمض الأراشيدونيك الضروري لاصطناع مختلف الإيكوزانويدات.

ثالثاً: معاكسات الترومبوكسانات TXs

- إن معظم تأثيرات TXs ضارة في العضوية (تقبض وعائي، تجمع صفيحي) لذلك يمكن الاستفادة من معاكساتها في التطبيقات السريرية:
- تثبيط TX Synthase وبالتالي منع اصطناع TXA₂ (إلى حد الآن لا توجد مادة تثبط بشكل اصطفائي TX Synthase، وبالتالي عند تثبيطها ستتأثر أنزيمات أخرى ولذلك سيتأثر اصطناع البروستاغلاندينات الأخرى).
- معاكسة اصطفائية للـ TXA₂ و PGH₂ (مركب وسيط) وبالتالي تثبيط التجمع الصفيحي المحدث بالكولاجين وحمض الأراشيدونك ومنع حدوث التقبض الوعائي والقصبي.
- يمكن إحداث معاكسة اصطفائية لتأثيرات TXA₂ وتثبيط التجمع الصفيحي وزيادة زمن النزف عند الإنسان السليم أو المصاب بالتصلب العصيدي (إنقاص تشكل الخثرات في الشرايين والأوردة) بواسطة Vapiprost و Sulotroban.

رابعاً: معاكسات اللوكوترينات LTs

- تعمل معاكسات اللوكوترينات فقط على مستوى اللوكوترينات دون التأثير على البروستاغلاندينات أو الترومبوكسانات.



نلاحظ في هذه الصورة مواقع تأثير معاكسات اللوكوترينات

لمستقبلات CysLTs تستعمل أيضاً في معالجة الربو القصبي وكمضاد للالتهاب بشكل خفيف).

توجد دراسات سريرية لتطوير معاكسات اصطفائية.

تم سؤال الدكتور عن الربو وكانت إجابته كالتالي:

- يحدث الربو بسبب: التشنج قصبي، الوذمة التهابية، وزيادة المفرزات.
- ما نهتم به أولاً هي الموسعات القصبية (الخيار رقم 1 هي منبهات بيتا 2 سواء كان قصير التأثير في النوبات أو مديد التأثير بالمعالجة الوقائية أو بين النوبات).
- ثم نعمل بعد ذلك على معالجة الالتهاب (أهمها يكون عن طريق الستيروئيدات القشرية عن طريق الاستنشاق).
- الكسانتينات Xanthines كالتيوفيلين له تأثير موسع قصبي ومضاد للالتهاب ولكن قل استعماله كثيراً لتأثيراته السمية الكثيرة وهامش الأمان الضعيف له.
- معاكسات اللوكوترينات هي من الأدوية المطروحة لمعالجة الربو بشكل وقائي بعد منبهات بيتا 2.

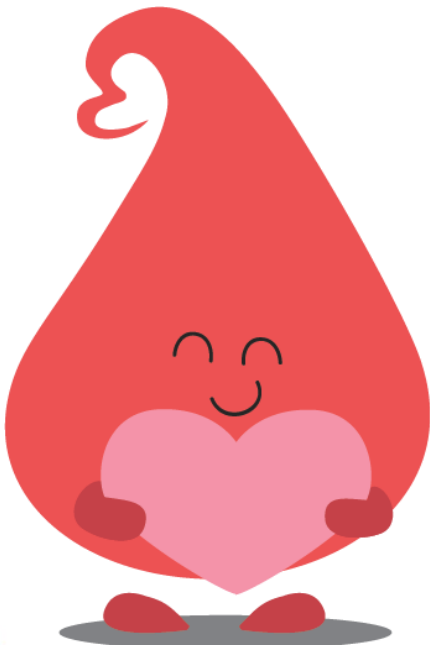
روابط فيديو كابلان:

Pharm_06_Raymon_Ch04c_Prostaglandins

Pharm_06_Raymon_Ch04d_Thrombo

Overview

- ✍ يتم اصطناع الإيكوزانويدات من خلال طورين: الأول هو تحرر حمض الأراشيدونيك والثاني هو تحول حمض الأراشيدونيك لمنتجات فعالة.
- ✍ يتم اصطناع الإيكوزانويدات بأحد السبيلين:
 - سبيل سيكلوأوكسجيناز Cyclo-oxygenases.
 - سبيل ليبوأوكسجيناز Lipoxygenases.
- ✍ نواتج سبيل السيكلوأوكسجيناز: البروستاغلاندينات والترومبوكسانات.
- ✍ الـ COX₁: هي إنزيمات بنوية تعمل في الحالة الطبيعية فهي مسؤولة عن الإنتاج الطبيعي الفيزيولوجي للبروستاغلاندينات، في حين أن الـ COX₂: هي إنزيمات مرضية محرّضة التهابياً.
- ✍ يتم تثبيط كلا من COX₁ و COX₂ بـ NSAIDs والأسييرين.
- ✍ نميز نموذجين من إنزيمات Lipoxygenases: 5- Lipoxygenase و 12- Lipoxygenase.
- ✍ يوجد نوعين من الإنزيمات لاستقلاب الإيكوزانويدات: أنزيمات تقوم بعملها ببطء وأخرى نوعية تقوم بعملها بسرعة.
- ✍ توجد 5 أنواع من مستقبلات البروستاغلاندين PGs جميعها ترتبط بالبروتين G، اعتمدت تسمية هذه المستقبلات حسب نوع البروستاغلاندين.
- ✍ مستقبلات اللوكوترينات LTs:
 - BLT عندما يكون اللجين Ligand هو الـ LTB₄.
 - CysLT عندما يكون اللجين هو الـ Cysteinyl LTs.
- ✍ يعد LTB₄ وسيطاً مهماً في كل أنواع الالتهاب.
- ✍ تسبب الـ Cysteinyl LTs تقبضاً شديداً في القصبات.



الأنزيمات

المختلفة لأكسدة

حمض

الأرثيدونيك

والنواتج النهائية

Arachidonic acid

Lipoxygenase

HPETEs
LTs
LXs

Epoxygenase
(cytochrome
P450)

Epoxides

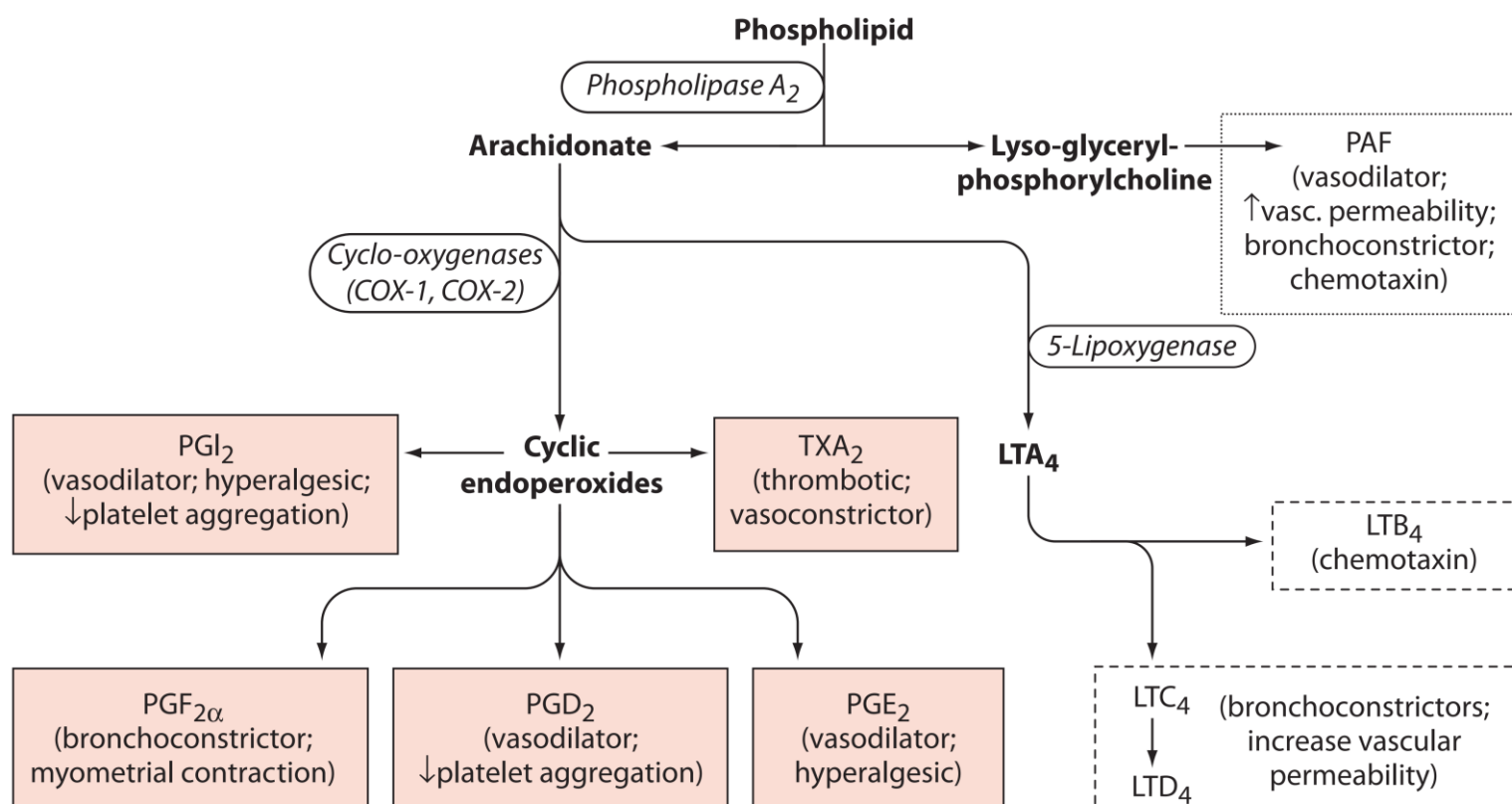
PGH synthase
COX1 + COX2

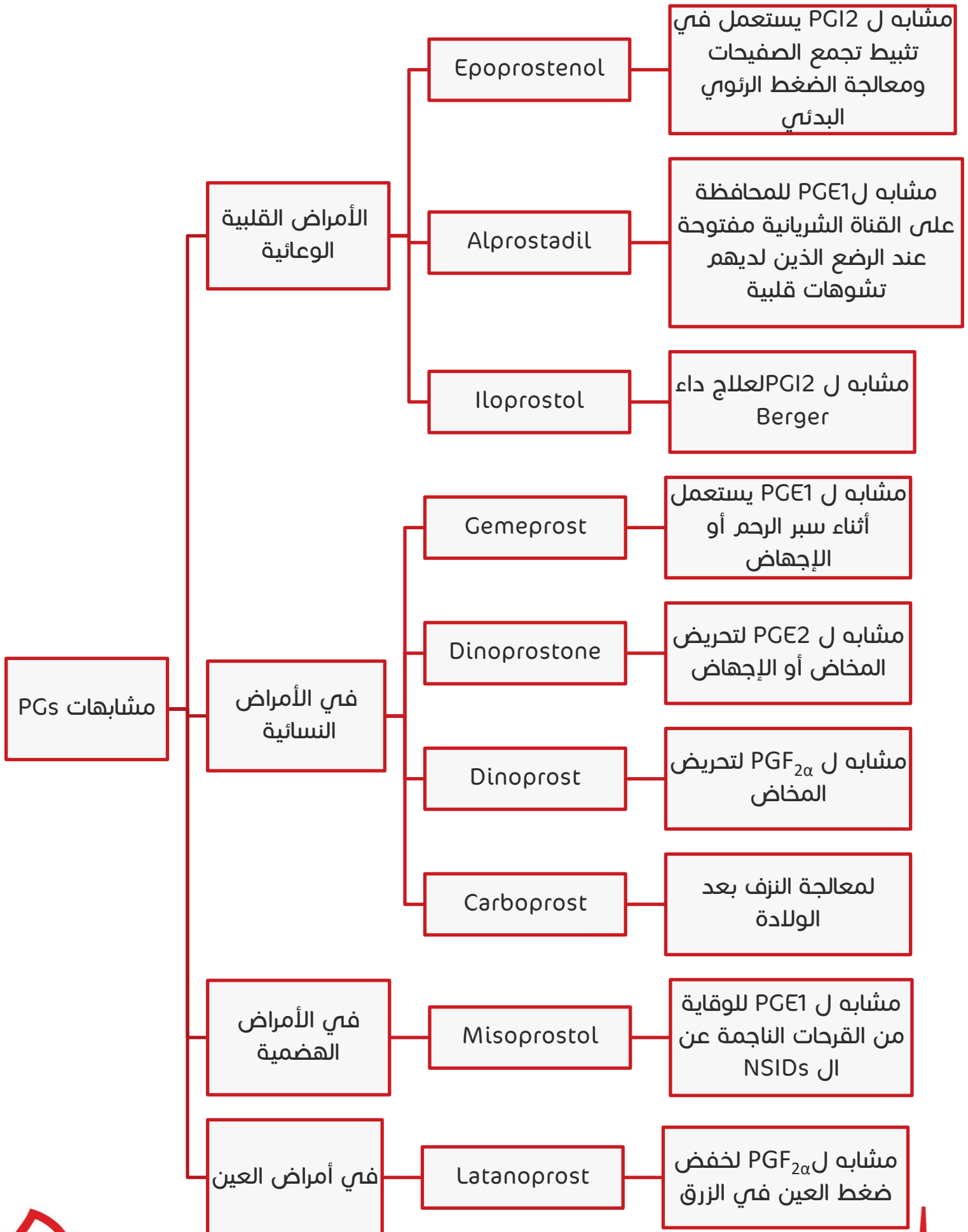
PGs
TXs

Free radicals

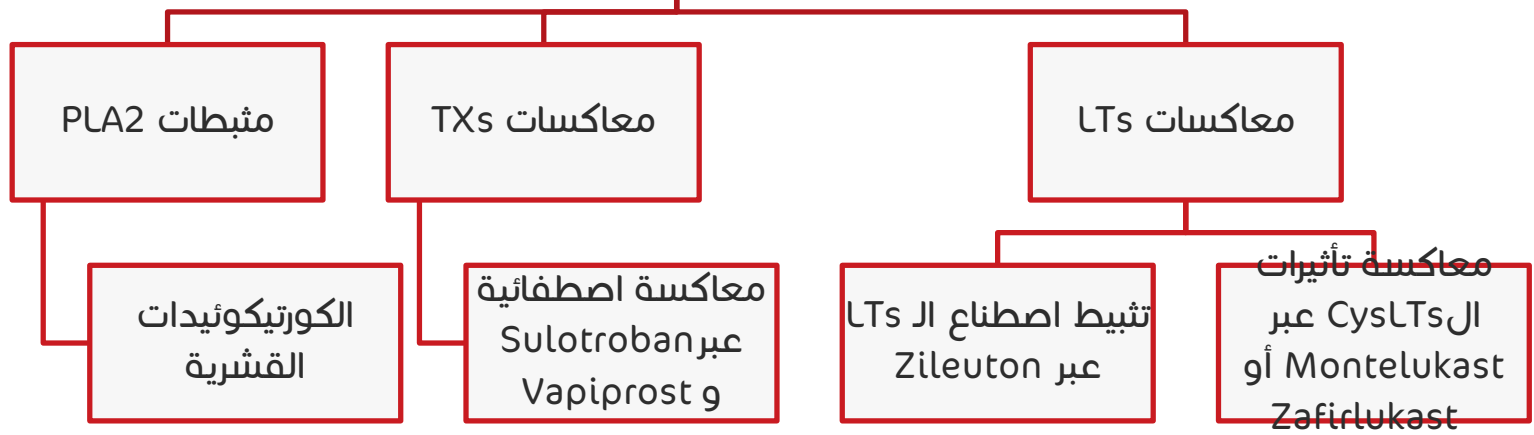
Isoprostanes

Mediators of inflammation 1: prostanoids (in grey boxes), leukotrienes (in dashed boxes) and PAF (in dotted box)

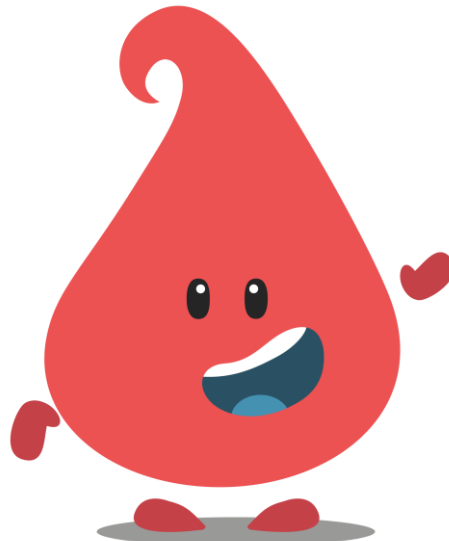




معاكسات أيكوزانويدات



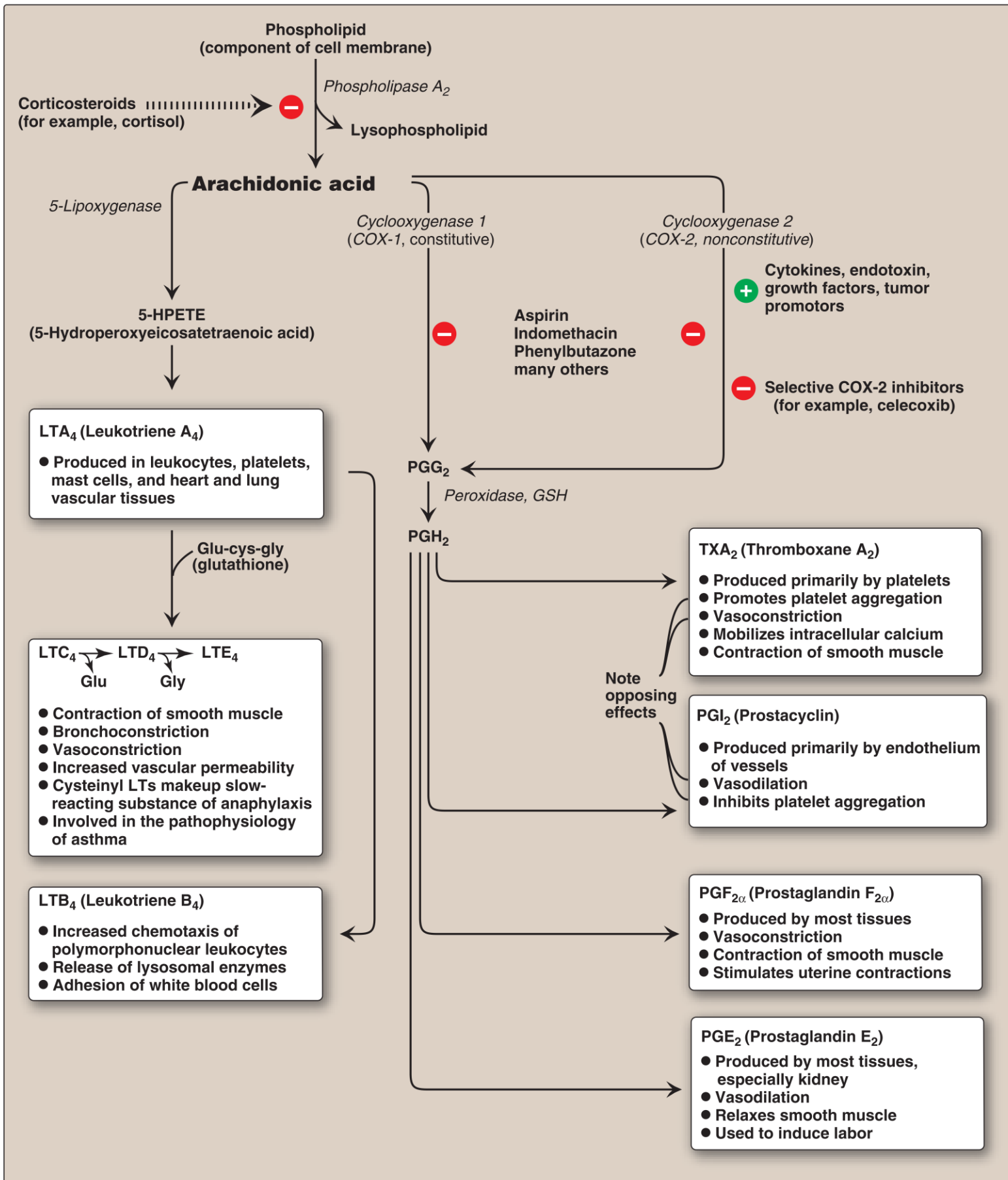
النسيج	التأثير	Eicosanoids
الصفائح Platelets	↑ التجمع Aggregating effect	TXA ₂
	↓ التجمع Anti-aggregating	PGD ₂
الليف الأملس الوعائي Vessels	توسع وعائي Vasodilation	PGI ₂ , PGD ₂ , PGE ₂
	تقبض وعائي Vasoconstriction	TXA ₂ , PGF _{2α}
الليف الأملس العضلي القضي Bronchi	توسع قضي Dilation	PGE ₂ , PGI ₂
	تقبض قضي Contraction	LTs (E ₄ , D ₄ , C ₄), TXA ₂ , PGD ₂ , PGF _{2α}



صورة من الفارماكردز يظهر فيها أنواع مستقبلات الليكوزانويدات، معاكساتها واستعمالها السريري

Receptor	Downstream signaling	Intracellular calcium	Endogenous ligand	Pharmacologic agonists	Clinical effects
EP ₁	G _q → ↑ IP ₃	↑	PGE ₂	Lubiprostone Dinoprostone	Smooth muscle contraction (primarily gastric)
EP ₂	G _s → ↑ cAMP	↓	PGE ₂	Alprostadil Dinoprostone	Smooth muscle relaxation (primarily uterine & bronchial)
EP ₃ *	G _i → ↓ cAMP	↑	PGE ₂	Misoprostol Dinoprostone	↓ Gastric acid secretion ↑ Gastric mucus secretion Smooth muscle contraction Fever
EP ₄	G _s → ↑ cAMP	↓	PGE ₂	Alprostadil Dinoprostone	Smooth muscle relaxation (primarily arterial & intestinal) ↑ GFR, natriuresis & diuresis
FP	G _q → ↑ IP ₃	↑	PGF _{2α}	Carboprost Latanoprost	Smooth muscle contraction (primarily intestinal, uterine, & bronchial) ↑ outflow of aqueous humor
IP	G _s → ↑ cAMP	↓	PGI ₂ (prostacyclin)	Epoprostenol	Smooth muscle relaxation (primarily arterial, bronchial, & uterine) Platelet inhibition ↑ GFR, natriuresis & diuresis
TP	G _q → ↑ IP ₃	↑	TXA ₂ (thromboxane)		Smooth muscle contraction (primarily arterial, bronchial, & uterine) Platelet activation ↓ GFR
CysLT ₁	G _q → ↑ IP ₃	↑	LTD ₄	Zafirlukast	Bronchoconstriction Eosinophil chemoattractant

*Splice variants exist, each with somewhat different downstream signaling.



نصل إلى هنا لختام المحاضرة..

لا تنسونا من صالح دعائكم * _ *

السيروتونين



د. سفير حبيب

14

2018/4/15

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم * *

ننتقل في هذه المحاضرة للحديث عن أحد أدوية الاكتفاء الذاتي وهو السيروتونين حيث سنتحدث عن فيزيولوجية السيروتونين ثم سننتقل للحديث عن مشابهاة السيروتونين المباشرة وغير المباشرة وعن معاكسات السيروتونين، فلنبداً...

الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	لمحة فيزيولوجية
2	اصطناع السيروتونين
3	استقلاب السيروتونين
4	توزع السيروتونين
5	استقلاب السيروتونين إلى ميلاتونين
6	مستقبلات السيروتونين
8	التأثيرات الفارماكولوجية
11	الحالات السريرية التي يتدخل فيها السيروتونين
12	الشقيقة وعلاجها
15	مشابهاة السيروتونين
21	معاكسات السيروتونين

السيروتونين Serotonin

لمحة فيزيولوجية

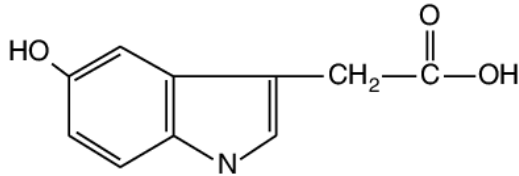
- السيروتونين أو 5-هيدروكسي التريبتامين (5-HT) هو **الوسيط العصبي الرئيسي في مستوى الدماغ**، وهو يتمتع بقدرة تريبتامينية.
- يعمل السيروتونين أيضاً **كهرمون موضعي Local hormone**.
- يتواجد Serotonin عند الإنسان بتركيز عالية في:
 - **الخلايا الكرومافينية¹ في جدار الأمعاء**، حيث يشكل نسبة أكبر من 90٪ من السيروتونين الموجود في العضوية.
 - **الصفائح الدموية.**
 - **الدماغ**، حيث يوجد بتركيز مرتفع في مناطق من **الدماغ المتوسط**.
- يُعتبر السيروتونين أحد الوسائط الكيميائية التي تلعب دوراً كبيراً في العديد من الوظائف الحيوية، ومن الأمثلة على ذلك:
 - ← تنظيم النوم واليقظة.
 - ← القلق والهمود.
 - ← الشقيقة (حيث يتدخل في الآلية الإمراضية للشقيقة والصداع النصفي).
 - ← تنظيم المزاج بتأثيره المضاد للاكتئاب (من الأرشف).
 - ← وبعض الأمراض النفسية كالفصام (من الأرشف).
- يشترك السيروتونين في إفراز **هرمونات الغدة النخامية والغدة الصنوبرية** وهو يُشكل طليعة الميلاتونين Melatonin.

اصطناع السيروتونين Serotonin

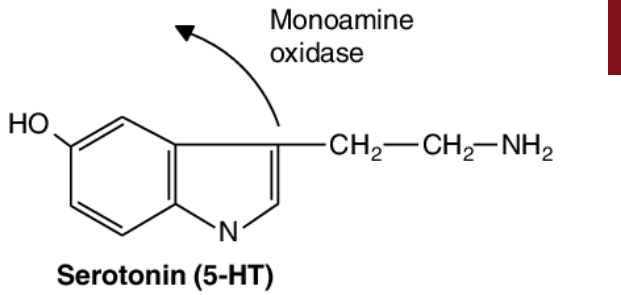
- على الرغم من تواجد السيروتونين 5-HT في الغذاء، لكنَّ القسم الأكبر منه "عادةً" يتم استقلابه في الأنبوب الهضمي قبل دخوله إلى الدوران الدموي، لذلك يتم تصنيعه بـعضوية.

¹ الخلايا الكرومافينية المعوية هي خلايا مشتقة من العرف العصبي وهي تشابه لب الكظر، توجد هذه الخلايا بشكل أساسي في المعدة والأمعاء الدقيقة حيث تكون مبعثرة بين الخلايا المخاطية.

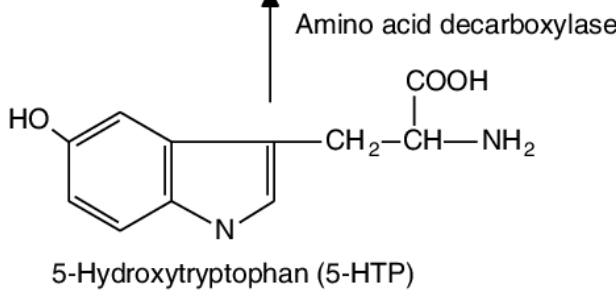
- كما يرتبط اصطناع السيروتونين في الدماغ **بكمية الجزء الحر من الحمض الأميني التربتوفان Tryptophan الذي يعبر الحاجز الدماغي الدموي**، وبالتالي كلما كان التربتوفان الحر الذي يصل إلى الدماغ أكثر، كلما كانت عملية التصنيع أكثر بمستوى الجهاز العصبي.
- وإن عبور التربتوفان للحاجز الدماغي الدموي يزداد بالأنسولين Insulin، ويتناقص بالكورتيزول Cortisol، كما أنه يتنافس مع بعض الحموض الأمينية على عبور الحاجز الدماغي الدموي.



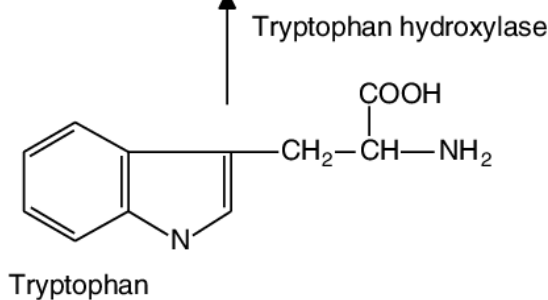
5-Hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)



Serotonin (5-HT)



5-Hydroxytryptophan (5-HTP)



Tryptophan

- يُصطنع السيروتونين اعتباراً من التربتوفان اليساري L-Tryptophan على مرحلتين:

1. إماهة التربتوفان اليساري بواسطة إنزيم التربتوفان هيدروكسيلاز:

- حيث تتم إماهة التربتوفان اليساري L-Tryptophan إلى 5-هيدروكسي التربتوفان.
- وذلك بتأثير إنزيم التربتوفان هيدروكسيلاز Tryptophan Hydroxylase، الذي يحتاج تفعيله إلى كل من Tetrahydrobiopterin والحديد (أو النحاس) وNADPH.

2. نزع جذر الكربوكسيل من 5-هيدروكسي التربتوفان وتحويله إلى السيروتونين:

- وذلك بتوسط إنزيم Decarboxylase وبوجود فيتامين الـ Pyridoxal-Phosphate (B6).

صورة توضح كلاً من التصنيع الحيوي واستقلاب السيروتونين.

استقلاب السيروتونين Serotonin

يُستقلب السيروتونين في العضوية إلى جزيئات عاطلة على مرحلتين.

← في **المرحلة الأولى** يتخرب السيروتونين بتأثير إنزيمات الـ MAO، حيث يتم نزع الأمين المؤكسد للسلسلة الأمينية الجانبية فيتشكل الـ 5-Hydroxyindole Acetaldehyde.

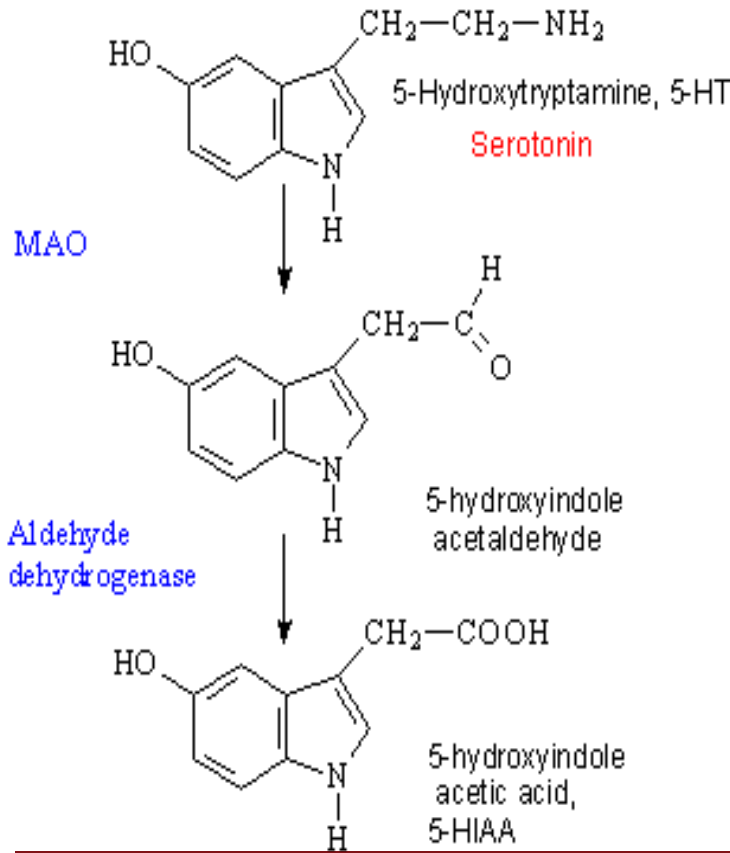
← في **المرحلة الثانية** يتأكسد المركب السابق

بواسطة إنزيم Aldehyde

dehydrogenase إلى 5-Hydroxyindole

Acetic Acid (5-HIAA)، وهو المستقلب

النهائي للسيروتونين الذي يطرح في البول.



كما يمكن أن يتم استقلاب

السيروتونين بارتباط مجموعة الـ OH

في الموضع الخامس بحمض

الغلوكورونيك أو بحمض الكبريت.

صورة توضح استقلاب السيروتونين.

توزع السيروتونين

يوجد السيروتونين في بعض الأماكن بتراكيز عالية في العضوية:

1. الأنبوب الهضمي:

- يتواجد 95% من مجموع السيروتونين في العضوية متوضعا في الخلايا الكرومافينية حيث يتم اصطناعه ضمن هذه الخلايا.

2. الجذعة العصبية (المركزية):

- يتركز في جذع الدماغ.
- كما يتم إعادة التقاط القسم الأعظم من السيروتونين المتحرر من العصبونات السيروتونية (أي النهايات ما قبل المشابك) في المسافات المشبكية، أي أنه لا يتخرب وإنما يتم إعادة استعماله.

3. الصفحيات (الدموية):

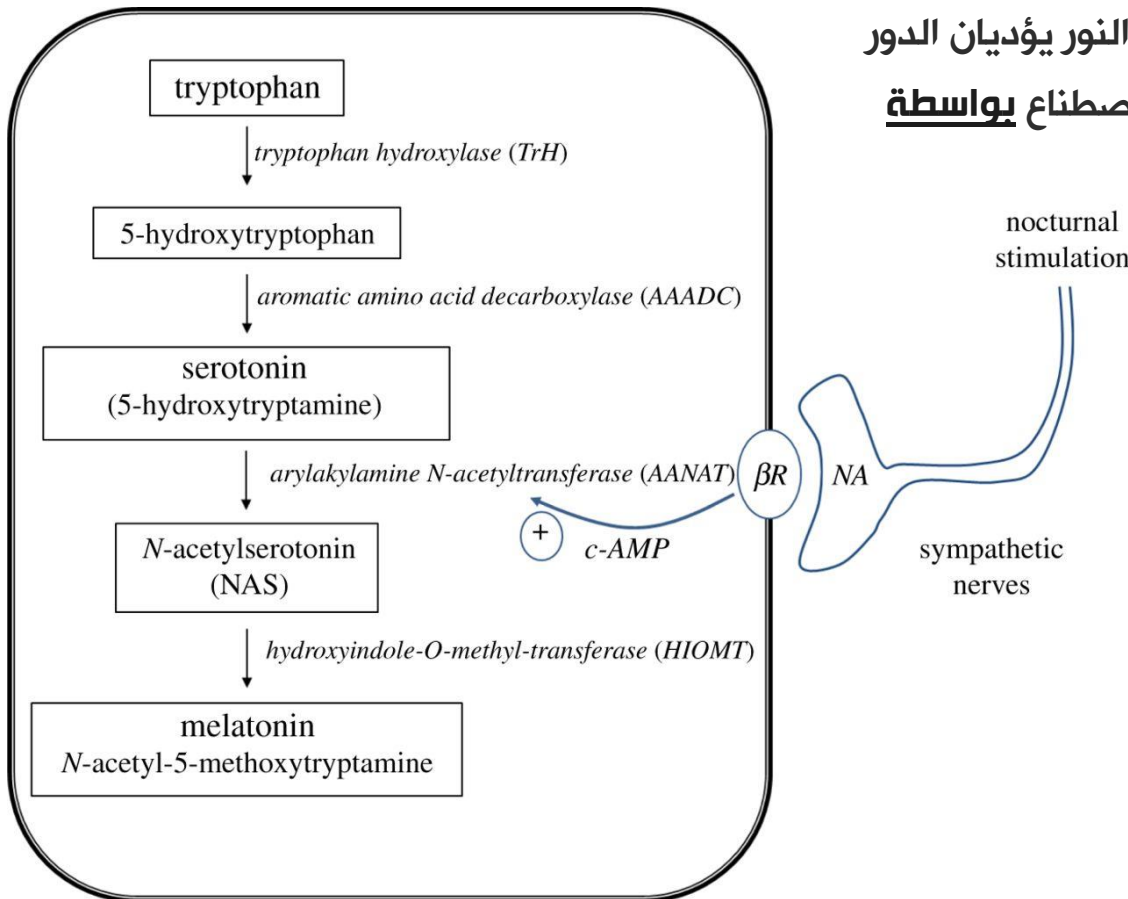
- تحتوي معظم سيروتونين الجائل في الدوران الدموي.

- الصفائح لا تصنع بل تلتقطه من البلازما بعد تحرره من الخلايا المعوية الكرومافينية ويمكن للسيروتونين في الصفائح أن يتحرر في البلازما ويؤثر موضعياً في الأوعية كما في الشقيقة (كما يمكن عند حدوث أذية وعائية أن تتجمع الصفائح الدموية وتحرر السيروتونين الذي يعطي تأثيراته الفارماكولوجية "أرشف").

استقلاب السيروتونين إلى ميلاتونين

- يمكن للسيروتونين أن يتحول إلى ميلاتونين "الذي يلعب دوراً رئيسياً في النوم"، حيث تتم عملية التحول في الغدة الصنوبرية على مرحلتين:
 ← تتم في الأولى أستلة الوظيفة الأمينية للسيروتونين الذي يتحول إلى N-Acetyl Serotonin بواسطة إنزيم N-Acetyl Transferase.
 ← ثم يتحول الـ N-Acetyl Serotonin إلى ميلاتونين بواسطة إنزيم Hydroxyindoloxymethyl Transfesease (الذي يعمل على أمتلة الزمرة OH في الموضع الخامس).

- يخضع السيروتونين في الغدة الصنوبرية إلى تبدلات دورية حيث يرتبط ذلك بفعالية N-acetyl Transferase، التي "أي فعالية N-acetyl Transferase" تزداد في الليل وتتناقص في النهار، فالظلمة والنور يؤديان الدور المنظم في عملية الاصطناع بواسطة الكاتيكولامينات.



توضح الصورة جانباً اصطناع الميلاتونين بدءاً من السيروتونين، ونلاحظ أن العملية تحتاج إلى منبه وهو الظلام، حيث يؤدي هذا المنبه إلى تحرير الناقل العصبي السيروتونين من النهايات العصبية الودية مؤثراً على مستقبلات بيتا الأدرينرجية في خلايا الغدة الصنوبرية.

- يختلف العمر النصفى $t_{1/2}$ للسيروتونين باختلاف مكان وجوده:
 ← فهو طويل نسبياً في الصفائح الدموية والأمعاء، حيث يبلغ 5 أو 6 أيام.
 ← وقصير جداً في الدماغ، حيث يبلغ بضع دقائق.

مستقبلات السيروتونين Serotonin receptors

- يؤثر السيروتونين في العضوية من خلال ارتباطه مع مستقبلاته النوعية والتي تسمى مستقبلات السيروتونين أو مستقبلات 5-HT.
- تقسم هذه المستقبلات إلى 7 زمر فرعية، ترقم من 1 إلى 7.
- معظم هذه المستقبلات مرتبطة بالبروتين G_i ، **عدا مستقبلات 5-HT₃** فهي من نمط القنوات الشاردية التي تفتح باللاجئين.
- معظم هذه المستقبلات تتوضع ما بعد المشابك، إلى أن قسماً منها يتوضع ما قبل المشابك حيث تلعب دوراً في تنظيم إفراز السيروتونين عن طريق ما يعرف "بالتنظيم بالطريق الراجع".

مستقبلات 5-HT₁:

- تتوضع بشكل أساسي في **الدماغ وبعض الأوعية الدموية**.
- لها زمر فرعية، بحيث أنها تقسم إلى كل من 5-HT_{1A}، 5-HT_{1B}، 5-HT_{1D}، 5-HT_{1E}، 5-HT_{1F}.
- هذه المستقبلات من النوع G_i حيث يؤدي تفعيلها إلى تثبيط الـ Adenylate Cyclase، وبالتالي نقص في تراكيز cAMP.

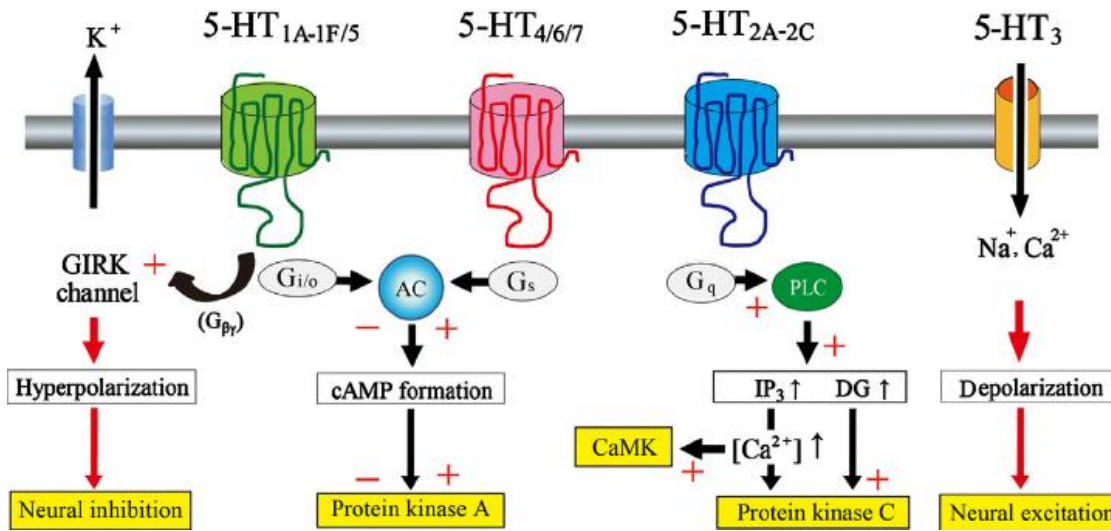
مستقبلات 5-HT₂:

- مستقبلات مهمة خصوصاً **في المحيط** "أي في الأوعية الدموية والصفائح".
- لها زمر فرعية، بحيث أنها تقسم إلى كل من 5-HT_{2A}، 5-HT_{2B}، 5-HT_{2C}.
- هذه المستقبلات من النوع G_q ، حيث يؤدي تفعيلها إلى زيادة تراكيز كل من الـ DAG والـ IP₃.

مستقبلات 5-HT_{4/6/7} ومستقبلات 5-HT₅:

- إن مستقبلات 5-HT_{4/6/7} من النوع G_s ، أي أن تفعيلها يؤدي إلى تفعيل الـ Adenylate Cyclase، وبالتالي زيادة تركيز الـ cAMP.

■ أما مستقبلات 5-HT₅ فلا يوجد معلومات دقيقة عنها.



جدول عرضه الدكتور عن توزيع مستقبلات السيروتونين وقد طالب بالتركيز على آلية تفعيل كل مستقبل

المستقبل	آلية التفعيل	التوزيع
5-HT _{1A}	↓ cAMP	نواة رافه، الحصين
5-HT _{1B}	↓ cAMP	المادة السوداء، الكرة الشاحبة
5-HT _{1D}	↓ cAMP	الدماغ
5-HT _{1F}	↓ cAMP	الدماغ
5-HT ₂	IP ₃ / DAG ↑	الصفائح، الليف العضلي الأملس
5-HT ₃	قناة شاردية Na ⁺ / K ⁺	الباحة المنخفضة الأعصاب المعوية، الأعصاب الحسية
5-HT ₄	↑ cAMP	الجملة العصبية المركزية الليف العضلي الأملس
5-HT ₅	—	الجملة العصبية المركزية

التأثيرات الفارماكولوجية للسيروتونين

يتصف السيروتونين بتأثيرات محيطية ومركزية، وذلك وفقاً لتوزيعه ومستقبلاته:

- **تأثيرات مركزية:** وهي تأثيرات متعددة، معقدة، وغير واضحة، لكن لها أهميتها من الناحية الفارماكولوجية.
- **تأثيرات محيطية:** متنوعة تختلف من عضو إلى آخر باختلاف نوع المستقبل ونوع العضو الذي يوجد فيه المستقبل.

التأثيرات المركزية للسيروتونين

- وهي التأثيرات التي يتداخل فيها السيروتونين على مستوى الجهاز العصبي المركزي CNS، حيث يتدخل السيروتونين مركزياً في:
 - تنظيم النوم واليقظة، وذلك عبر الميلاتونين.
 - تعديل المزاج، وذلك بتأثيره المضاد للاكتئاب، ويعد نقص السيروتونين من الآليات المقترحة لحدوث الاكتئاب.
 - تنظيم حرارة الجسم.
 - كبح الشهية، وذلك بتأثيره المولد للقمة.
- يؤدي تفعيل المستقبلات $5HT_2$ إلى تظاهرات فصامية، ولذلك فإن بعض مشابهاة الـ $5HT_2$ مثل (Lysergic acid Diethylamide (LSD تمتلك فعلاً مولداً للذهيان.
- يُبدل السيروتونين **فعالية بعض النواقل العصبية** نتيجة تعدد وتوزع مستقبلاته النوعية في المستويات ما قبل المشابك وما بعدها، فهو يؤدي دوراً هاماً في **التكيف والتلاؤم**.
- يلعب الميلاتونين دوراً في النوم، كما أنه يلجم (يُثبط) إفراز هرمونات الوطاء نتيجة تأثيراته المضادة للغونادوتروبين، كما يملك تأثيرات مضادة للاكتئاب.

التأثيرات المحيطية للسيروتونين

- يختلف تأثيرات السيروتونين المحيطية باختلاف:
 1. المقدار المحقون.
 2. الشروط التجريبية.
 3. طريقة الإعطاء.
 4. العضو.
 5. الأنواع الحيوانية المستعملة في التجربة.
 6. حالة الأوعية (سليمة، مصابة بالتصلب العصيدي).

تأثيرات السيروتونين على مستوى الأوعية الدموية:

- ← يحدث تقبض في مستوى **الأوعية الكبيرة** (الشرايين والأوردة) بتأثيره المباشر على الليف العضلي الأملس $5HT_{2A}$.
- وبسبب تأثيره المقبض للأوردة فهو مسؤول عن تكوّن الخثرات الوريدية، كما أنه يسبب تجمع الصفائح (نتيجة تنبيه $5-HT_{2A}$)، ويزيد من النفوذية الوعائية.
- ← يحدث توسع وعائي في مستوى **الشرايين الصغيرة والشريانات**.

■ يتعلق الجواب الوعائي بمقوية الأوعية وحالتها الطبيعية والمرضية، حيث يحدث توسع في الأوعية الإكليلية عند تطبيقه موضعياً في الأوعية الإكليلية الطبيعية، بينما يحدث تقبض في الأوعية المصابة بالتصلب العصيدي ويفاقم حالتها بتقبض إضافي.

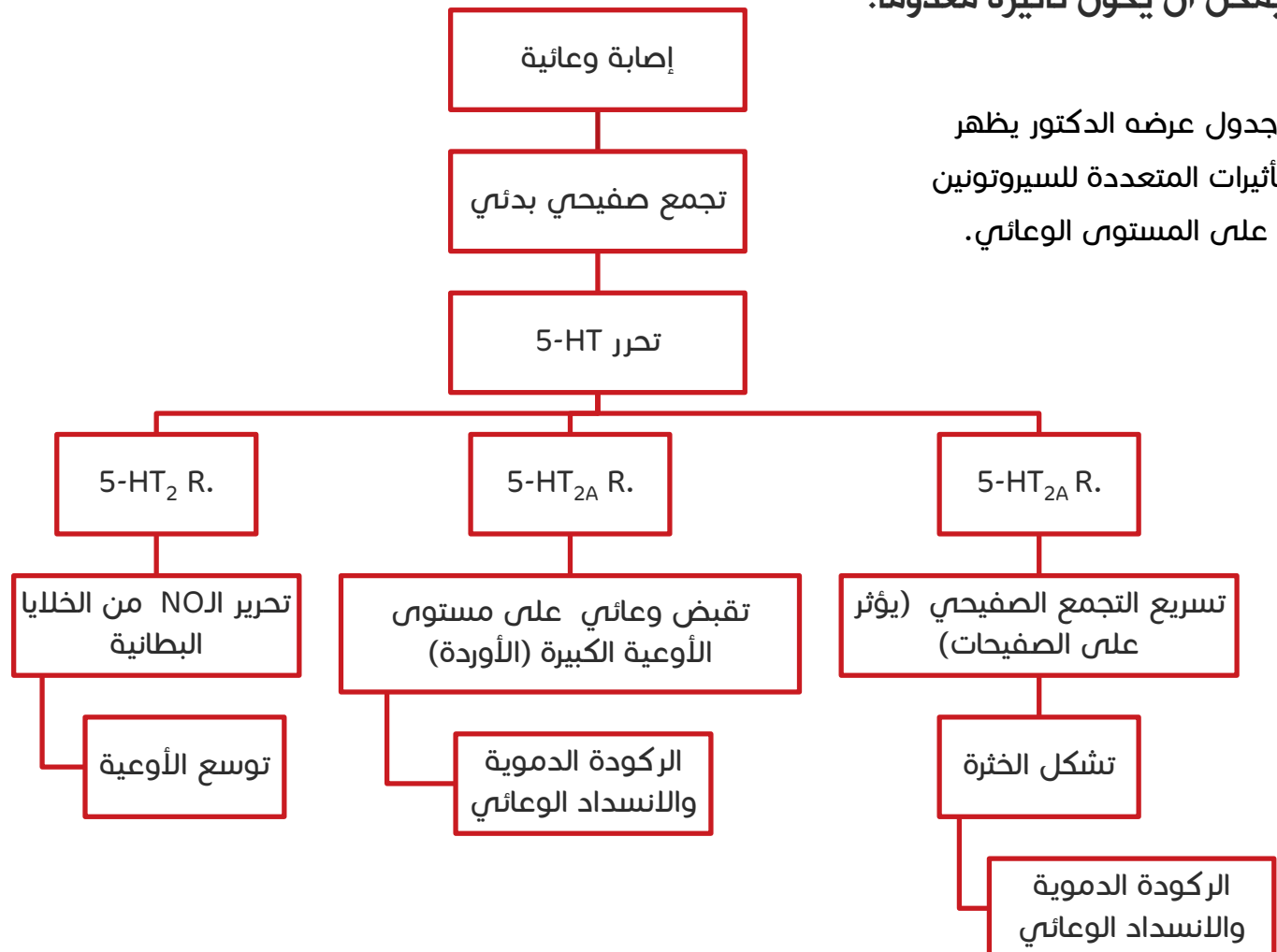
تأثيرات السيروتونين على مستوى القلب:

← يحدث السيروتونين **تأثيرات إيجابية** في القلب عادةً، ولا سيما في **الانتظام الزمني** "أي عدد ضربات القلب"، حيث يقوم بتنبيه $5HT_4$ وبالتالي يمكن أن يسهم في نشوء بعض **الاضطرابات في النظم القلبي** "خاصةً عندما يكون بجرعات كبيرة"، كما يزيد من القدرة التقلصية القلبية.

تأثيرات السيروتونين على مستوى الضغط الشرياني:

← إن تأثيرات السيروتونين في الضغط الشرياني معقدة ومتنوعة، لأنها حسيلة للتأثيرات القلبية الوعائية جميعها "لدينا تأثيرات متعاكسة مثل التأثيرات الموسعة الوعائية والتأثيرات الإيجابية على مستوى القلب"، ووفقاً **للشروط التجريبية** فقد يؤدي إلى هبوط أو ارتفاع في الضغط، كما يمكن أن يكون تأثيره معدوماً.

جدول عرضه الدكتور يظهر التأثيرات المتعددة للسيروتونين على المستوى الوعائي.



تأثيرات السيروتونين على الألياف العضلية الملساء:

← يحدث السيروتونين تقبضاً **في الليف العضلي الأملس غير الوعائي بتأثيره على**

المستقبلات 5HT_{2A} (المعي الدقيق، والرحم، والقضبات والحالب).

- **يزيد الحركة الحوية المعدية المعوية** بتأثيره على 5-HT₄²، وهذا يفسر الإسهالات المشاهدة في سياق المتلازمة الكارسينويدية².
- **يقبض السيروتونين القضبات** بتأثيره على المستقبلات 5HT_{2A}، لذلك فإن إزداد السيروتونين يؤدي إلى زلة تنفسية (نوبة تشنج قضيبي).

تأثيرات السيروتونين على الإقياءات والقرحة:

← يحدث السيروتونين إقياءات نتيجة تنبيه 5-HT₃:

- بتأثير محيطي على المستقبلات في النهاية العصبية المبهمية للأنبوب الهضمي.
- وفي مستوى المستقبلات الكيميائية لمنطقة الزناد (تنبيه مركزي).
- ← تتنبه المستقبلات السابقة بالسيروتونين الجائل في الدوران المحيطي.
- ← ونتيجةً لما سبق تستعمل معاكسات 5-HT₃ لمنع الإقياءات المحرصة بالمعالجة الكيميائية أو الشعاعية.

← السيروتونين **يتصف بفعل مولد للقرحة**، حيث يحدث تقرحات معدية عند الحيوان عندما يستعمل بكميات كبيرة "أي ينبه إفراز كمية كبيرة من حمض كلور الماء".

الحالات السريرية التي يتداخل فيها السيروتونين

1. الشقيقة (الصداع النصفي) Migraine:

- مرض عائلي يتصف بنوب معاودة من الآلام الرأسية التي تصيب عدداً كبيراً من السكان لاسيما النساء "ندرسه بشكل أوسع قليلاً تباعاً".

2. المتلازمة الكارسينويدية³ Carcinoid syndrome:

- اضطراب نادر يترافق مع **أورام خبيثة في الخلايا الكرومافينية المعوية**.
- يتميز بزيادة في إفراز العديد من الوسائط الكيميائية، ويُعد السيروتونين أهمها.

² في الواقع فإنه يؤثر على الجهاز العصبي المحيطي في مستوى الأمعاء مؤدياً إلى إثارة عصبية (أي زيادة في الحركة المعوية). (للاطلاع)

³ فيديو من الأوسموزز يتكلم عن المتلازمة الكارسينويدية <https://www.youtube.com/watch?v=AFCLUyDhwAw>

- **يتظاهر سريرياً** بإسهالات، توهج، هبات، توسع وعائي جلدي يليه تقبض وعائي، زلة تنفسية ربوية الشكل وأحياناً إصابة في الدسامات القلبية.
- يعتمد **التشخيص البيولوجي** لهذه الأورام على عيار تركيز السيروتونين في الدم، أو زيادة في إخراج أحد مستقلباته (ك-5-HIAA) في البول.

3. قصور التروية القلبية:

إن السيروتونين المحرر من الصفائح الدموية يفاقم قصور التروية القلبية بفعله المقبض الوعائي.

4. معالجة الإقياءات:

إن معاكسات السيروتونين 5-HT₃ تستعمل في معالجة الإقياءات من منشأ دوائي وخاصة التي تكون لها علاقة بالمعالجة الكيميائية أو الشعاعية.

5. الاكتئاب والذهان:

يلعب النقل العصبي بوساطة السيروتونين دوراً في الآلية الإمرضية للاكتئاب والذهان.

الشقيقة Migraine

- مرض عائلي يتصف بنوب معاودة (متكررة) من الآلام الرأسية.
- يصيب النساء أكثر من الرجال بنسبة 1/3، وهو يصيب حوالي 10% إلى 15% من السكان.
- تكون نوب الآلام الرأسية أحياناً إحادية الجانب "ومن هنا جاءت تسمية الشقيقة بالصداع النصفي"، ولكنه في معظم الحالات يكون الصداع ثنائي الجانب⁴.
- يوجد نمطان رئيسيان للشقيقة (الصداع النصفي):
 ← **الشقيقة بدون نسمة** (الشقيقة الشائعة)، وتشكل 80% لـ 85% من الحالات.
 ← **الشقيقة مع نسمة** (الشقيقة الكلاسيكية)، حيث يكون الصداع مسبوقاً بأعراض عصبية تدعى النسمة⁵.
- تتظاهر الشقيقة أولاً بتقبض وعائي (في مرحلة النسمة aura)، يتلوه توسع وعائي "المسؤول عن الصداع"، ويبدو أن السيروتونين يلعب دوراً هاماً في التظاهرات الوعائية الحركية⁶.

⁴ حسب كلام الدكتور.

⁵ هي أعراض عصبية حيث تتظاهر بعلامات حسية عصبية وغثيان وإقياءات وإهلاسات حسية بصرية ومن الممكن أن تتطور إلى إقياءات شديدة، وهي تسبق حدوث نوبة الصداع بـ 30 دقيقة.

⁶ للاطلاع: هذا التفسير للشقيقة يُسمى النظرية الوعائية، في الحقيقة هنالك نظريات أخرى تُفسر حدوث الشقيقة لن ندخل بها الآن.

معالجة الشقيقة

- ← **المعالجة العرضية (نوعية أو غير نوعية):** تكون أثناء النوبة، حيث تكون موجهة للأعراض بعد ظهورها من أجل تخفيف الصداع والآلام.
- ← **المعالجة الوقائية:** تهدف إلى منع حدوث النوبات أو إنقاص شدتها أو مدتها أو عددها. (قد تصل مدة النوبة عند بعض المرضى إلى 72 ساعة وبعضهم 3 ساعات).

المعالجة العرضية للشقيقة:

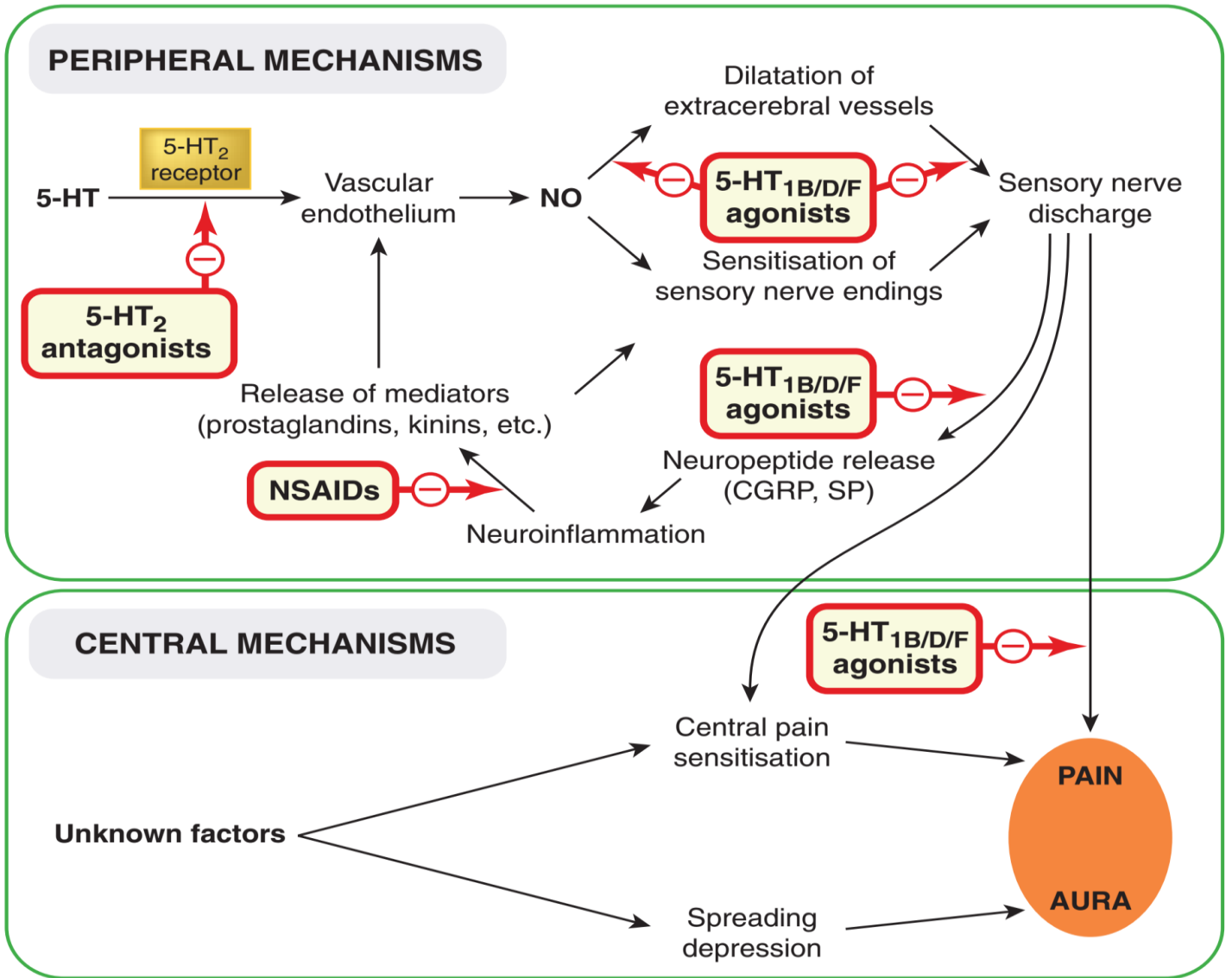
- ← **المعالجة النوعية:** تعتمد على مركبات تسمى التريبتانات Triptans (وعلى رأسها السوماتريبتان، ندرسهم تبعاً)، أو يمكن استعمال ديهيدروإرغوتامين Dihydroergotamine وهي مشابهاً لمستقبلات **5-HT_{1D}**.
- ← **المعالجة غير النوعية:**

- **المسكنات:** لتسكين الألم الناجم عن الصداع، فنستخدم المسكنات مثل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs (كـ Aspirine, Naproxen, Meclfenamate).
- **مضادات الإقياء:** حيث أن الكثير من الحالات تترافق مع الغثيان أو حتى الإقياء لذلك نستعمل إحدى مضادات الإقياء كـ Metoclopramide.
- **المشتقات المورفينية:** وهي مسكنات مركزية تستعمل في حالات الصداع الشديدة التي لم تنفع معها الـ NSAIDs حيث نستعمل إحدى هذه المشتقات (كـ Codeine, Sulfate, Meperidine) "ندرسها لاحقاً بالتفصيل بمقرر الأجوية".

المعالجة الوقائية للشقيقة:

- **حاصرات β :** مثل Propranolol, Nadolol, Metoprolol.
- **مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة Tricyclic Antidepressant:** مثل Amitriptyline.
- **حاصرات الكلس Calcuim Channel Blocker:** مثل Verapamil.
- **معاكسات مستقبلات السيروتونين $5-HT_2$:** مثل Ketanserin, Ritenserin.

⁷ سيتم التوسع بها تبعاً.



صورة عرضها الدكتور تلخص الآلية المرضية للشقيقة وعلاجاتها، الشرح أربيسيزي:

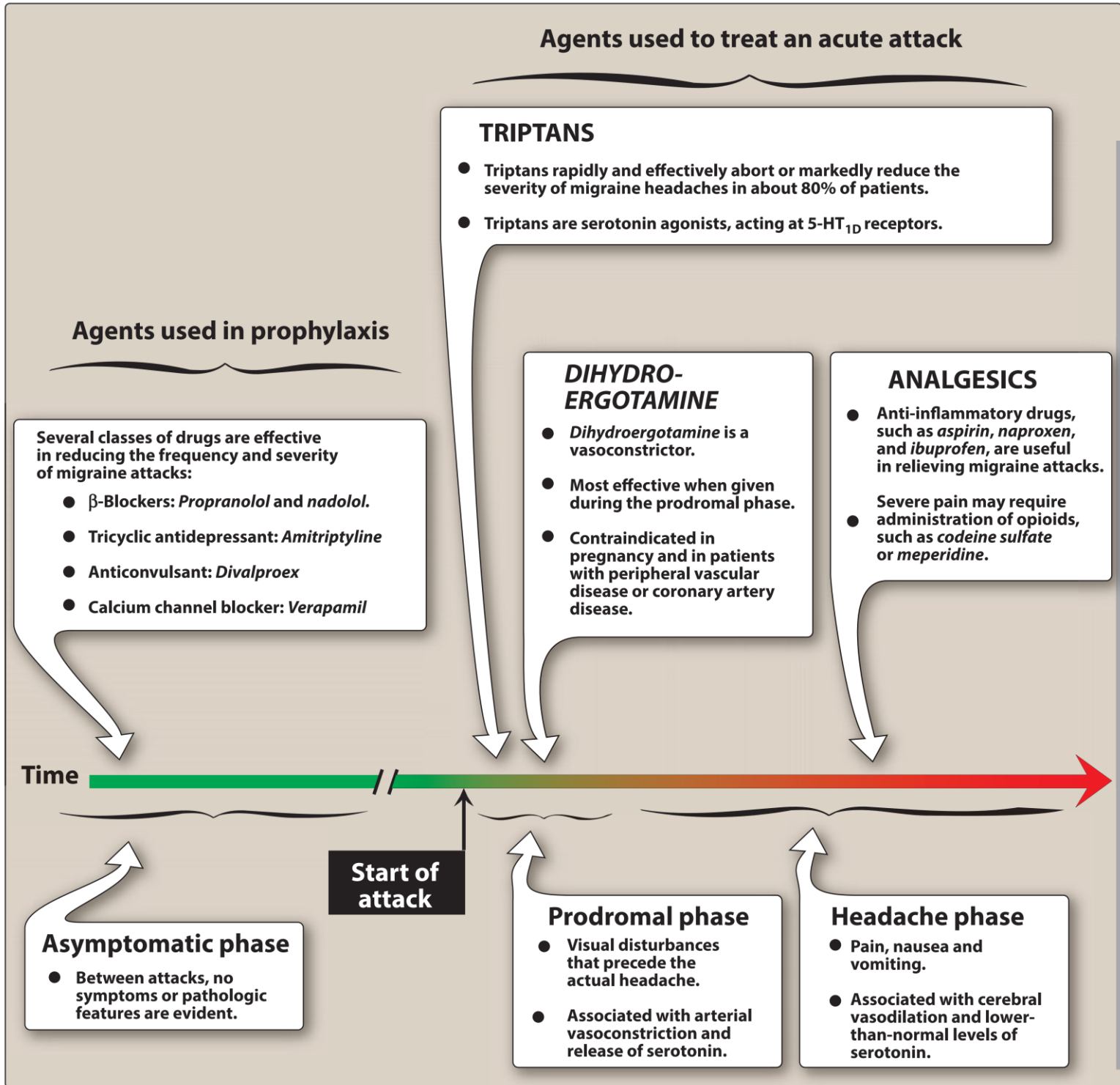
🔥 لاحظ تعقيد الآلية المرضية للشقيقة فهي ليست بسيطة وغير معروفة بدقة وإنما هناك نظريات لتفسير الشقيقة منها النظرية الوعائية.

🔥 لاحظ دور السيروتونين بتوسيع الأوعية، ولاحظ أن توسع الأوعية يُغير السيالات في الأعصاب الحسية فيتشكل إحساس الألم.

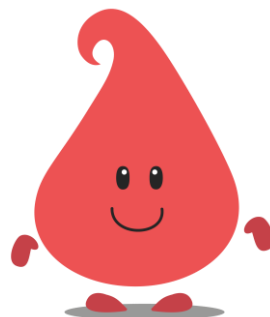
🔥 إضافة: من التفسيرات المقترحة أيضاً هي الالتهاب، لاحظ أن إثارة العصب قد يحرر نواقل عصبية قد تُثير عملية التهابية عصبية والتي بدورها تطلق وسائط التهابية تسبب توسع وعائي.

🔥 إضافة: قد تحدث الشقيقة بأسباب غير معروفة.

🔥 كما توضح الصورة الأدوية لمعالجة الشقيقة وأماكن عملها.



تلخص الصورة كيفية معالجة الشقيقة.



مشابهات السيروتونين Agonists

نميز مجموعتين من مشابهات السيروتونين:

← **المشابهات المباشرة:** تستطيع هذه المجموعة أن ترتبط وتفعيل المستقبلات السيروتونية مباشرة.

← **المشابهات غير المباشرة:** تعمل هذه المجموعة عن طريق زيادة تركيز السيروتونين الداخلي في المسافة المشبكية، وذلك من خلال:

- زيادة اصطناعه.
- أو تثبيط عود التقاطه من قبل النهايات قبل المشابطة.
- أو تثبيط استقلابه.

أولاً: مشابهات السيروتونين المباشرة

هناك العديد من الأدوية التي تؤثر على مستقبلات السيروتونين 5-HT وتلعب دوراً سريرياً منها:

مشابهات 5-HT_{1A}:

- ♥ كالـ 8-Hydroxy-2-(diethylamino)tetralin وهو خافض قوي لضغط الدم، يؤثر مركزياً، لكنه غير مستعمل سريرياً في الوقت الحاضر بسبب تأثيراته غير الانتقائية.
- ♥ من المقلدات الأخرى⁸ على مستوى هذه المستقبلات لدينا البيسبيرون Buspirone الذي يستخدم في علاج القلق المعمم GAD.

مشابهات 5-HT_{1D}:

وهي التريبتانات (ندرسها تبعاً) والمركب الأول في هذه المجموعة هو السوماتريبتان Sumatriptan المُستعملة في المعالجة النوعية للشقيقة.

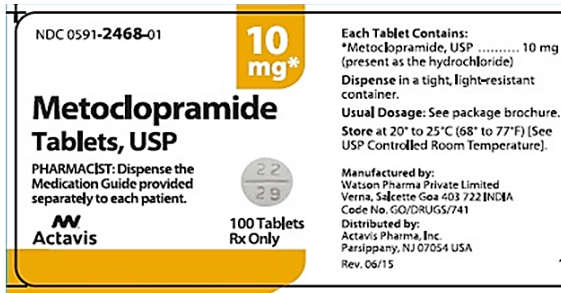
مشابهات 5-HT_{2C}:

لدينا الأوكسيفليزين Oxaflazan، الذي يملك أفعالاً مضادة للإكتئاب، ويؤثر عن طريق مستقبله المشابه لمستقبلات الـ 5HT_{2c}، كما أنه لا يملك تأثيراً مضاداً لقدرة الكولين، وحالياً استعماله محدود حيث توجد أدوية أكثر أهمية كمضادات للاكتئاب.

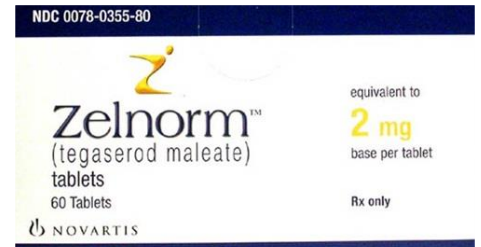
⁸ للاطلاع.

مشابهات 5-HT₄:

- ♥ تستعمل مشابهات 5-HT₄ في معالجة الاضطرابات المعدية المعوية كـ ميتوكلوراميد **Metoclopramide** الذي يلعب دوراً في معالجة حالات الإقياء، ولا يقتصر تأثيره على مستقبلات السيروتونين بل يؤثر أيضاً على مستقبلات الدوبامين.
- ♥ إنَّ الدواء الجديد تيفاسيرود **Tegaserod** يعتبر أكثر اصطفائية لمستقبلات السيروتونين 5HT₄، وهو يستعمل في معالجة متلازمة الأمعاء المتهيجة **Irritable Bowel Syndrome**.



تذكر أنَّ الميتاكلوراميد يستخدم في معالجة حالات الإقياء، وأنَّه يؤثر على مستقبلات 5-HT₄، كما أنَّ التيفاسيرود يستعمل لعلاج متلازمة الأمعاء المتهيجة.



التريباتانات Triptans

- ✗ إنَّ أول دواء في مجموعة التريباتانات هو السوماتريبتان، حيث يُستعمل منذ عام 1984.
- ✗ تنبّه التريباتانات على اختلاف أفرادها المستقبلات **5-HT_{1D}**، وهي غير اصطفائية لبقية المستقبلات، حيث أنَّ بعضها يؤثر على **5HT_{1A}** وعلى **5HT_{1B}**.
- ✗ لا تطال التريباتانات بتأثيرها المستقبلات غير السيروتونية (α_1 , α_2 , β , D, M, GABA).
✗ يُستفاد من التريباتانات في:
- علاج نوبة الشقيقة، ولكنها لا تفيد في العلاج الوقائي للشقيقة.
 - معالجة نوبة الألم الوعائية الوجهية، حيث أنها تعطي نتائج جيدة.
- ✗ تتصف التريباتانات بجاهزية حيوية ضعيفة (توافر حيوي ضعيف) عن طريق الفم بلعاً (14-17%) بينما جاهزيتها بعد حقنها تحت الجلد قوية (توافرها الحيوي جيد) (97%).
- ✗ نظراً لأنَّ لها تأثيرات مقبضة للأوعية فلا يُنصح باستعمالها عند المرضى المصابين بقصور إكليلي "حيث تزيد من تقبض الأوعية هنا" أو باحتشاء العضلة القلبية أو ارتفاع الضغط الشرياني غير المضبوط، ويمنع مشاركتها مع أدوية أخرى مقبضة للأوعية.



✕ من الأدوية في هذه المجموعة:

- ناراتريبتان Naratriptan.
- ألموتربتان Almotriptan.
- إيليرتبتان Eletriptan.
- ريزاتريبتان Rizatriptan.
- زولميتريبتان Zolmitriptan.
- فروفاتريبتان Frovatriptan.

آلية تأثير التريبتانات:

1. الفرضية الأولى:

- إنَّ تفعيل مستقبلات 5-HT_{1D} (وبدرجة أقل 5-HT_{1B}) يؤدي إلى تقبض وعائي في أوعية الدماغ ولا سيما حذاء المفاغرات الشريانية الوريدية السباتية.
- حيث تعمل هذه المفاغرات "المتوسعة في أثناء نوبة الشقيقة" على تحويل الدم من الشبكات الوعائية مما يؤدي إلى قصور في التروية ونقص في الأكسجة⁹.

2. الفرضية الثانية:

- تسلك المستقبلات 5-HT_{1B} و 5-HT_{1D} سلوك مستقبلات ذاتية (ماقبل المشابك) فتنبهها بالتريبتانات يغير من تحرر السيروتونين من النهايات العصبية "أي يتثبط تحرير السيروتونين".
- كما أن مشابهاً 5-HT₁ تمنع تحرر الببتيدات العصبية طلائع الالتهاب وبعض النواقل العصبية في مستوى النهاية العصبية المجاورة للمسافة ما حول الوعاء الأمر الذي يفيد في معالجة النوبة الحادة للشقيقة، حيث أن هذه الطلائع الالتهابية والنواقل العصبية تلعب دوراً في توسيع الأوعية أي أنها تزيد من الصداغ.

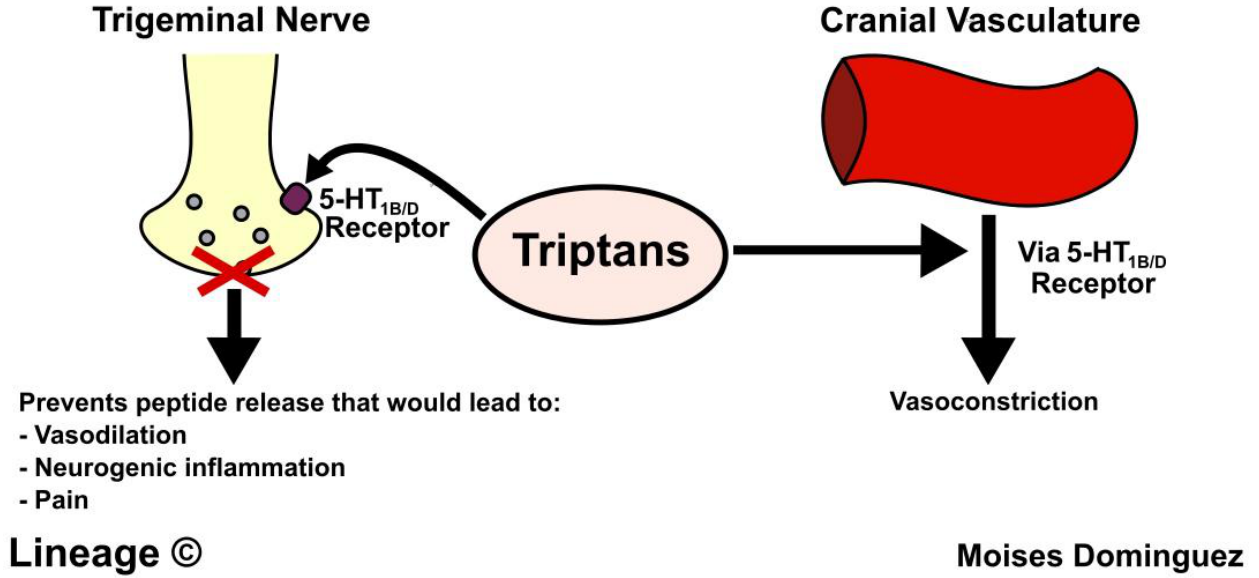
- هناك فرضيات أخرى تتحدث عن أن السوماتريبتان Sumatriptan والمشتقات الأخرى تثبط مركزياً الألياف الحسية في جدار الأوعية، وهذا يؤدي إلى تناقص الضغط على الجدار الوعائي المحسس بالالتهاب، والذي يكون مصدراً للألم، كما تمنع تحرر الببتيدات (المادة P والCGRP¹⁰) من الألياف المحيطية المنبهة التابعة لمثلث التوائم.

⁹ فعند إعطاء المقبض الوعائي يعاكس عملية هروب الدم من هذه الشبكات الوعائية.

¹⁰ للاطلاع: الببتيد المرتبط بالوراثيونين Calcitonin gene-related peptide: هو أحد الببتيدات العصبية وله دور موسع وعائي قوي (ويكيبيديا).

توضح الصورة
الآليات
المقترحة لعمل
التريبتانات.

Proposed Triptan Mechanism of Action



مشتقات الأروغوت Ergot Alkaloids

- ← مقبضات وعائية تؤثر على مستقبلات α الودية بشكل أساسي، كما أنها تملك تأثيراً مشابهاً جزئياً لمستقبلات السيروتونين 5-HT_{1D} (مشابه جزئي).
- ← تستعمل في معالجة نوبات الشقيقة.
- ← أهم أدوية هذه المجموعة هي الأغرغوتامين Ergotamine والديهيدروأرغوتامين Dihydroergotamine.
- ← يمكن مشاركتها مع:
- مضاد للهستامين H1 مثل السيكليزين (Migwell) Cyclizine.
- أو منبه للجملعة العصبية المركزية مثل الكافئين (Gynergen) Caffeine.
- ← تمتص بشكل جيد عند إعطائها عن طريق الأنف أو حقناً، بينما يكون الامتصاص ضعيفاً بالطريق الفموي (لأن الاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي مهم).
- ← مضادات الاستطباب تشمل كلاً من الحمل، الإرضاع، الأطفال دون خمس سنوات، التحسس والأمراض القلبية الوعائية (اعتلالات الشرايين الانسدادية، القصور الإكليلي، ارتفاع الضغط الشرياني، متلازمة راينود Raynaud).

Table 15.2 Properties of ergot alkaloids

Drug	Actions at receptors			Uterus	Main uses	Side effects etc.
	5-HT	α -Adrenoceptor	Dopamine			
Ergotamine	Antagonist/partial agonist (5-HT ₁) Antagonist (other sites)	Partial agonist (blood vessels)	Inactive	Contracts ++	Migraine (largely obsolete)	Emesis, vasospasm (avoid in peripheral vascular disease and pregnancy)
Dihydroergotamine	Antagonist/partial agonist (5-HT ₁)	Antagonist	Inactive	Contracts +	Migraine (largely obsolete)	Less emesis than with ergotamine
Ergometrine	Weak antagonist/partial agonist (5-HT ₁)	Weak antagonist/partial agonist	Weak	Contracts +++	Prevention of postpartum haemorrhage (Ch. 34)	Nausea, vomiting
Bromocriptine	Inactive	Weak antagonist	Agonist/partial agonist	—	Parkinson's disease (Ch. 39) Endocrine disorders (Ch. 30)	Drowsiness, emesis
Methysergide	Antagonist/partial agonist (5-HT ₂)	—	—	—	Carcinoid syndrome Migraine (prophylaxis)	Retroperitoneal and mediastinal fibrosis Emesis

صورة للاطلاع عن خصائص مشتقات الأروغوت.

ثانياً: مشابهاً السيروتونين غير المباشرة

❖ تعمل هذه المجموعة على زيادة تركيز السيروتونين الداخلي، وذلك بـ:

- بزيادة تصنيعه.
- أو بتثبيط عود التقاطه.
- أو بتثبيط استقلابه.

❖ يزداد اصطناع السيروتونين بإعطاء طلائع السيروتونين كـ 5-هيدروكسي تربتوفان

5-hydroxytryptophan أو التربتوفان Tryptophan، وهي:

- تستعمل كمادة منظمة للنوم ومضادة للاكتئاب.
- تنقص الشهية تجاه السكريات.

■ لا ينصح حالياً باستعمال هذه الطلائع وذلك بسبب تأثيراتها غير المرغوبة.



❖ كما يمكن زيادة تركيز السيروتونين بـ:

← **تثبيط عود التقاطه** من قبل النهايات قبل المشابك، مما يزيد تركيزه بالمسافة المشبكية

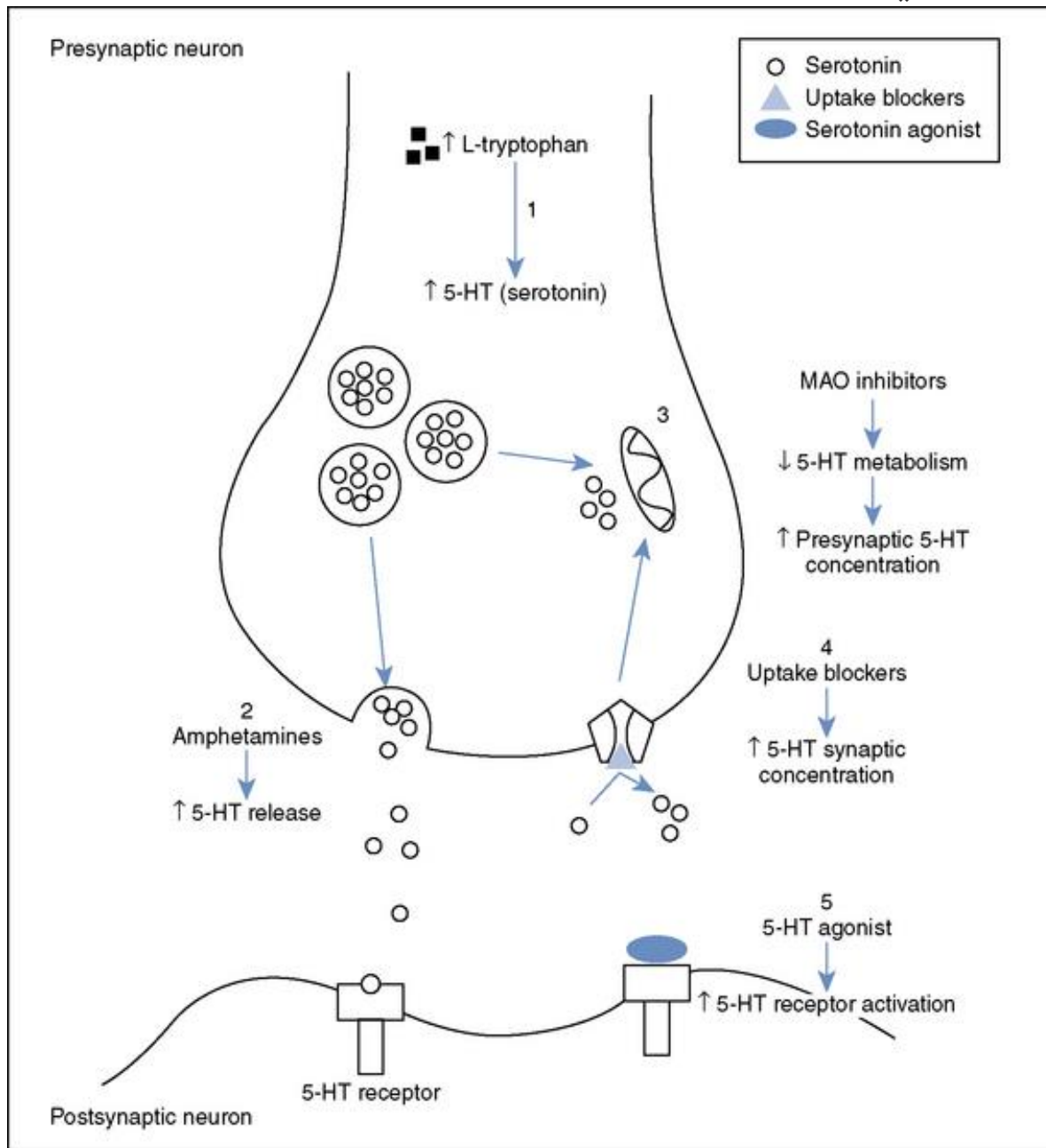
ويزداد تأثيره، ويتم ذلك عن طريق **مثبطات عود التقاط السيروتونين الانتقائية¹¹**

Selective Serotonin reuptake Inhibitors (SSRIs) التي توصف كمضادات للاكتئاب.

← **تثبيط تقويضه** من قبل إنزيمات MAO وذلك عن طريق مثبطات هذه الإنزيمات

Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI): التي تستعمل في الاكتئاب وأحياناً في

معالجة داء باركنسون، وهي حالياً ذات استعمال محدود بسبب وجود أدوية أكثر أماناً.



صورة توضح آلية عمل
المثبطات غير المباشرة
للسيروتونين، حيث
يمكن أن يزيد من
تنصيع السيروتونين
بإعطاء طلائعه، كما
يمكن تثبيط عود
التقاطه بإعطاء ال
SSRIs، كما يمكن تثبيط
تقويضه بإعطاء ال
MAO Inhibitors.

¹¹ قلنا أنها انتقائية لأنه يوجد أيضا مثبطات لعود التقاط السيروتونين غير انتقائية وهي تثبط عود التقاط السيروتونين والأدرينولين معاً
Serotonin/norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs).

معاكسات السيروتونين Antagonists

يمكن تمييز عدة مجموعات من معاكسات السيروتونين:

1. معاكسات (المستقبلات $5-HT_2$):

- ← إما أنها تعبر الحاجز الدموي الدماغي وتصل إلى الدماغ، فتستعمل **كمضادات للذهان**، ومنها:
1. الأموكسبيبين Amoxapine.
 2. الريتنسيريبن Ritenserin.
 3. الريسبيريدون Risperidone.
 4. الكلوزابين Clozapine.
- ← أو أنها تعاكس مستقبلات $5-HT_2$ المحيطية كالكيبتانسرين Ketanserin، فتحدث توسعاً وعائياً، ويتعزز هذا التوسع الوعائي بفضل خاصتها الحاصرة لمستقبلات α_1 الأدرنجية.
- ← يُستعمل الـ Ketanserin سريرياً للسيطرة على بعض **تظاهرات المتلازمة الكارسينويدية**، كما أنه يفيد في المعالجة **الوقائية للشقيقة**، ولكنه لا يفيد عند بدء الصداع.

- لا تأمن للكلزابين ريتا و سيرين يلي بيفتحولك سيرتين سيرة النطة من علسور مثل المجانين وسيرة أنو أكلو رز ولوز.
- تأمن = Amoxapine، ريتا وسيرين = Ritenserin، سيرتين = يعاكسو مستقبلات السيروتونين من النمط الثاني، مثل المجانين أي أن الدواء يستخدم للذهان، رز = Risperidone، لوز = Clozapine.
- شربي بزر الكتان ياسيرين مشان معدتك.
- كتان ياسيرين = Ketanserin، معدتك = أي لعلاج المتلازمة الكارسينويدية.

2. معاكسات (المستقبلات $5-HT_2$ التي تمتلك خواص فارماكولوجية إضافية):

تتميز بعض معاكسات المستقبلات $5-HT_2$ بأنها تمتلك بعض الخواص الفارماكولوجية الإضافية، (تأثيرات مضادة للهيستامين وتأثيرات مركنة مهدئة)، وهي تستعمل في **المعالجة الوقائية للشقيقة**، وتضم:

1. بيزوتيفين Pizotifen.
2. أوكسيروتون Oxeritone.
3. سيبروهيبتادين Cyproheptadine.
4. ميثيسرجيد Methysergide.

- إذا شقيت ع خالتك الساكنة ناح برج بيزا يلي كبرت كثير و كسرت الروتين وفتحت معها سيرة عن الصلاة و هديتها قبل ماتصير ميتة ف رح ترضي التين (قلبك وعقلك).

■ بيذا = Pizotifen، كسرت الروتين = Oxerotone، كبرت = Cyproheptadine، سيرة أي أنه معاكس للسيروتونين، التنين = أي يعمل على المستقبل الثاني، شقيت = أي أن الأدوية تستخدم لعلاج الشقيقة.

3. معاكسات المستقبلات $5-HT_3$:

← تفيد في **معالجة الغثيان والإقياءات** المحدثة بالأدوية المضادة للسرطانات الكيميائية أو الشعاعية "حيث أن بعض المواد المستخدمة في علاج السرطانات كالكاسبلتين Cisplatin والدوكسوروبيسين Doxorubicine متهمة بأحداث الإقياءات"، حيث تحدث هذه الأدوية زيادة في تحرر السيروتونين من الجهاز الهضمي، الأمر الذي يؤدي إلى تنبيه مستقبلات $5-HT_3$ الموجودة في النهايات العصبية للعصب المبهم فيحدث الإقياء.

← تشمل هذه المجموعة:

1. Dolasetron (Anzemet)

2. Ondansetron (Zophren)

← تحصر هذه الأدوية بشكل اصطفائي لمستقبلات $5-HT_3$ في المحيط (الألياف الواردة المبهمة الحشوية) وفي الدماغ (منطقة الزناد).

← لذلك تستعمل هذه الأدوية عن طريق **الفم أو بالتسريب الوريدي** في المعالجة الوقائية للإقياء المحرض بالمعالجة الكيميائية أو الشعاعية للسرطان، فيفضل إعطاؤها قبل ساعة من بدء المعالجة السرطانية، وتكون أقل فعالية إذا استعملت بعد بدء الأعراض، "أي كلما تأخرنا كانت الفعالية أقل".

← تستقلب هذه العوامل بشكل كبير في الكبد إلى Hydroxy Dolasetron (المستقلب الفعال للدولاسيترون Dolasetron) ويتم إخراجها عن طريق الكلية.

← تشمل **مضادات الاستطباب** كلاً من الحمل، الإرضاع والتحسس من هذه المركبات.

← تشمل **التأثيرات الجانبية** كلاً من الإمساك، تطبل البطن، الصداع، هبوط ضغط، ارتفاع معتدل للترانس أميناز. (سلايد)

■ المهندس عدنان صمم بلاط الدولة من الغرانيت وهوي عم يفتح سيرة مع ثلاثة من الشغيلة صار معو دوخة وإقياء ووقت أخذو علكتور طلعت حالتو سرطان منتشر بدول العالم المدارية.

■ عدنان = Ondansetron، الدولة = Dolasetron، غرانيت = Granisetron، سيرة أي أنه معاكس للسيروتونين، ثلاثة = أي أنه يعمل على المستقبل الثالث، إقياء = يستخدم في المعالجة الوقائية للسرطان، المدارية = Tropisetron.

Overview *-*

المشابهات المباشرة		
الاسم المشابه	المستقبل	الاستعمال السريري
8-Hydroxy-2-(dipropylamino)tetralin	5-HT1A	خافض قوي لضغط الدم
Triptans Ergot Alkaloids (partial Agonists)	5-HT1D	معالجة الشقيقة
		معالجة الشقيقة
Metoclopramide	5-HT4	الاضطرابات المعدية المعوية
Tegaserod		متلازمة الأمعاء المتهيجة
Oxaflazan	5-HT2C	مضاد اكتئاب (لايملك تأثير مضاد لقدرة الكولين)
المشابهات غير المباشرة		
الاسم	آلية العمل	الاستعمال السريري
5-hydroxytryptophan	زيادة اصطناع السيروتونين	مواد منظمة للنوم ومضادة للاكتئاب وتنقص الشهية تجاه السكر
L-tryptophan		مواد منظمة للنوم ومضادة للاكتئاب وتنقص الشهية تجاه السكر
SSRIs	تثبيط عود التقاط السيروتونين	مضادات اكتئاب
MAO inhibitors	تثبيط تقويض السيروتونين	علاج الاكتئاب وداء باركنسون
معاكسات السيروتونين		
الاسم	المستقبل	الاستعمال السريري
Amoxapine Ritenserin Risperidone Clozapine	5-HT2	تعبير الحاجز الدموي الدماغي وتستخدم لعلاج الذهان
Ketanserin	5-HT2	العلاج الوقائي للشقيقة والتملزمة الكارسينويدية

المعالجة الوقائية للشقيقة	5-HT ₂ with extra pharmacological features	Pizotifen Oxerotone Cyproheptadine Methysergide
معالجة الغثيان والإقياء المحدثه بالأدوية المضادة للسرطان	5-HT ₃	Dolasetron Granisetron Ondansetron Tropisetron

معالجة الشقيقة			
Suma/Nara/Zolmi/ Ele/Frova/Risa	التريبنتانات	المعالجة النوعية	المعالجة العرضية للشقيقة
Ergotamine Dihydroergot	مشتقات الأرغوت		
Aspirine/Naproxen/ Meclofenamate	NSAIDs	المعالجة غير النوعية	
Metoclopramide	مضادات إقياء		
Codeine sulfate Meperidine	Morphine's		
Propranolol Nadolol Metoprolol		حاصرات بيتا	المعالجة الوقائية للشقيقة
Amitriptyline		مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة	
Verapamil		حاصرات الكلس	
Ketanserin		معاكسات 5HT2	
Pizotifen Oxerotone Cyproheptadine Methysergide		معاكسات 5HT2 مضادة للهيستامين	

النهاية * _ *

CNS: المَخْدِرَات العامة والموضعية



15/04/2018

د. سفير حبيب

15

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

* * السلام عليكم *

مرحباً بكم في بحثٍ جديد، نبدأ اليوم ببحثٍ جديد ألا وهو الجهاز العصبي المركزي، في هذا البحث الجديد ندرس العديد من الزمر الدوائية وتأثيراتها على هذا الجهاز العظيم، نستهل رحلتنا في متاهات هذا الجهاز بالمخدرات العامة والموضعية..... إليكم الفهرس

الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	مقدمة خارجية
4	المخدرات العامة
10	المخدرات الوريدية
17	المخدرات الاستنشاقية
26	المخدرات الموضعية

ملاحظة هامة: يوجد عدة فقرات لم يتطرق لها الدكتور بالشرح خلال المحاضرة نظراً لضيق الوقت وطالب بدراستها مع التأكيد أكثر على الفقرات التي شرحها، وقد أشرنا خلال المحاضرة إلى الفقرات التي لم يشرحها الدكتور ووضعناها استعانةً بالاسلايدات والأرشيف والمراجع مع ذكر مصدر كل معلومة.

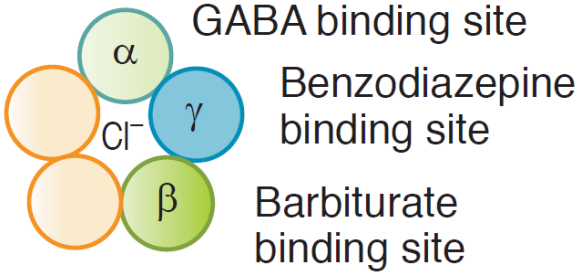
مقدمة خارجية عن الجهاز العصبي المركزي¹

- إنّ الوظيفة الرئيسية للعصبونات في الجملة العصبية المركزية مشابهة في عدة مجالات لتلك في الجهاز العصبي الذاتي الذي درسناه سابقاً.
- فمثلاً من أوجه التشابه، يستلزم نقل المعلومات في الجملة العصبية المحيطية والمركزية **تحرير النواقل العصبية** التي تنتشر عبر المسافة المشبكية لترتبط مع **مستقبلات خاصة** في العصبون بعد المشبكي.
- وفي الجهازين يثير التعرف على النواقل العصبية من قبل المستقبل في العصبون بعد المشبك حدوث تغيرات داخل خلوية.
- بالمقابل يوجد العديد من الاختلافات الرئيسية بين العصبونات في الجهاز العصبي المحيطي الذاتي وبين عصبونات الجملة العصبية المركزية.
- إنّ دارات الجملة العصبية المركزية **أكثر تعقيداً** من تلك التي في الجهاز العصبي الذاتي، وعدد مشابك الجملة العصبية المركزية **أكبر بكثير**.
- خلافًا للجهاز العصبي المحيطي الذاتي، تحوي الجملة العصبية المركزية شبكة كبيرة من **العصبونات المثبطة** والتي تقوم بفعلها **باستمرار** في تنظيم النقل العصبي.
- بالإضافة لذلك تتواصل الجملة العصبية المركزية باستخدام **أكثر من عشر (وربما خمسين!) نواقل عصبي**، بالمقابل يستخدم الجهاز العصبي الذاتي فقط اثنين من النواقل البدائية وهي الأستيل كولين والنورإبنفيرين.
- تقسّم النواقل العصبية في الجملة العصبية المركزية إلى نواقل منبهة ويُعبّر الغلوتامات أهمها، ونواقل مثبطة ويُعبّر الغابا أهمها.
- تعد **مستقبلات الغابا GABA** من أهم المستقبلات في الجهاز العصبي المركزي والتي سندرس تأثير عدة أدوية عليها لذا سنقدم لكم لمحة موجزة عنها.

مستقبلات غابا GABA:

- يوجد عدة أنواع من مستقبلات الغابا أهمها GABA-A و GABA-B.
- تفعيل المستقبل **GABA-A** يؤدي **لدخول** شوارد **الكلور** لداخل الخلية.

¹ مقتبسة من مرجع ليبكوت وكتاب كابلان بتصرف.



5 Subunit types: α , β , γ , ρ , δ

صورة ترسيمية توضح تحت وحيدات المستقبلات غابا وأماكن ارتباط اللجان المختلفة عليها.

🔥 تفعيل المستقبل **GABA-B** يؤدي **إخروج** شوارد **البوتاسيوم** من الخلية.

🔥 إن المستقبلات GABA-A تهماً جداً في دراستنا:

🔥 تتألف مستقبلات الغابا A من خمسة وحيدات.

🔥 من الهام جداً معرفة أن هنالك مواقع لارتباط

اللجان، **وكل لجين يرتبط على موقع معين من**

المستقبل، فمثلاً يرتبط الغابا على الوحيد ألفا من

مستقبل الغابا A، بينما ترتبط البنزوديازيبينات

(زمرة دوائية) على الوحيد غاما، وترتبط

الباربيتورات (زمرة دوائية) على الوحيد بيتا.

المشابه:

🔥 كما ذكرنا أن الدارات والمشابك في الجملة العصبية المركزية معقدة، وذكرنا أن الجملة

العصبية المركزية تحوي شبكة كبيرة من العصبونات المثبطة ذات الدور الهام.

🔥 فمثلاً: تثبيط المنشط هو تثبيط، وتثبيط المثبط هو تنبيه.

🔥 إن الدارات في الجملة العصبية المركزية في الحقيقة **أعقد من ذلك بكثير** فقد يصل عدد

المشابك المتتالية والمختلفة لعدد كبير كما في النوى القاعدية للمخ.

ماذا سندرس وكيف؟

🔥 من الصعوبة البالغة دراسة الجهاز العصبي المركزي كدراسة الجهاز العصبي الذاتي، أي دراسة

كل ناقل عصبي ومقلداته ومعاكساته، ولذلك لكثرة النواقل العصبية المركزية من جهة، ولعدم

فهم كامل الآليات الجزيئية المرتبطة بنواقل وأدوية ومستقبلات الجهاز العصبي المركزي من

جهة أخرى.

🔥 لذا سندرس الأدوية المتعلقة بالجهاز العصبي المركزي **ضمن مجموعات تبعاً لتأثيراتها**، فمثلاً

سندرسهم الأدوية المخدرة العامة والموضعية، ثم ندرس حالات القلق، وهكذا.

🔥 إن تعقيد الجهاز العصبي المركزي وعدم فهم كامل آليات عمله الدقيقة وكشف حقائقه أمام

العلم يحول دون تفسير كامل تأثيرات الأدوية المتعلقة به، لذا للأسف لن نستطيع شرح وتفسير

كامل تأثيرات الأدوية.

😊 انتهت المقدمة، لنبدأ الجد

المُخدِّرات Anesthetics

- ✚ المُخدِّرات هي مواد تحدث **تثبيطاً عكوساً** في نشاط الجملة العصبية المركزية (المُخدِّرات العامة) والجملة العصبية المحيطية (المُخدِّرات الموضعية) مؤديةً إلى زوال حس الألم وجميع أنواع الإحساسات الأخرى لفترة محدودة من الزمن.
- ✚ أسهمت المُخدِّرات بشكل هائل في سعادة البشرية ☺ وغيرت مسار الجراحة.
- ✚ تقسم المُخدِّرات حسب مجال تأثيرها إلى مجموعتين (سنتحدث عنهما بالتفصيل):
 ✎ المُخدِّرات العامة.
 ✎ المُخدِّرات الموضعية.

أولاً: المُخدِّرات العامة General Anesthetics

- ✚ المُخدِّرات العامة هي مواد تعمل على **تثبيط** وظائف الجملة العصبية المركزية **مع المحافظة** على الوظائف الحيوية الأخرى في العضوية.
- ✚ تحدث المُخدِّرات العامة التأثيرات التالية:
 1. فقد الوعي.
 2. زوال جميع أنواع الإحساسات.
 3. عدم الاستجابة للمنبهات وبشكل خاص المنبهات الألمية.
 4. ارتخاء في العضلات مع فقدان المنعكسات.
 5. نوم عميق.
- ✚ تؤثر المُخدِّرات العامة في الدماغ (خاصةً بعض المناطق القشرية والمهاد والتشكلات الشبكية) والنخاع الشوكي.
- ✚ كان **بروتوكسيد الآزوت N_2O والإيتر** من أوائل المواد التي استخدمت في التخدير العام (منتصف القرن التاسع عشر)، وبعد نحو القرن دخلت **المُخدِّرات العامة الحديثة** (الباربيتورات، الكورار، المنعشات العصبية...).

ما يزال بروتوكسيد الآزوت يُستعمل حتى وقتنا الحاضر، بينما الإيتر لم يعدّ يستخدم حالياً إلا بالتجارب المخبرية.

أهداف التخدير العام

إن الغاية المَرْجُوَّة من استعمال المواد المخدرة في التخدير العام متعددة الجوانب ويمكن إيجازها بالآتي:

- إحداث غياب في الوعي.
- تسكين الألم الذي ينجم عن العمل الجراحي.
- حصر القدرة الكولينية في العضوية (تثبيط المفرزات وتثبيط المنعكسات...).
- ارتخاء عضلي ومنع حدوث المنعكسات (لتسهيل العمل الجراحي ولتسهيل عملية تنبيب الرغامى).
- المحافظة على الثبات الكيميائي الحيوي للجسم ضمن الحدود المقبولة.

العوامل المؤثرة على اختيار المخدر

قاعدة: لا يوجد أي دواء قادر بمفرده على إحداث (التأثيرات) السابقة كلها، بل تشترك عدّة أدوية للحصول على (التخدير المثالي).

يعتمد اختيار الأدوية المخدرة على:

1. طبيعة ومدة العمل الجراحي.
2. الحالة الفيزيولوجية والمرضية لـ:

- الجهاز التنفسي (الربو، اضطرابات التهوية أو التروية).
- الجهاز القلبي الوعائي (اضطرابات نظم).
- الجهاز العصبي (الصرع، وهن عضلي وخيم).
- وظائف الكلية والكبد.
- وجود الحمل.

فيديو جميل يشرح المبادئ الأساسية والعامة جداً للتخدير:

<https://www.youtube.com/watch?v=r-0Mg9FNchc>



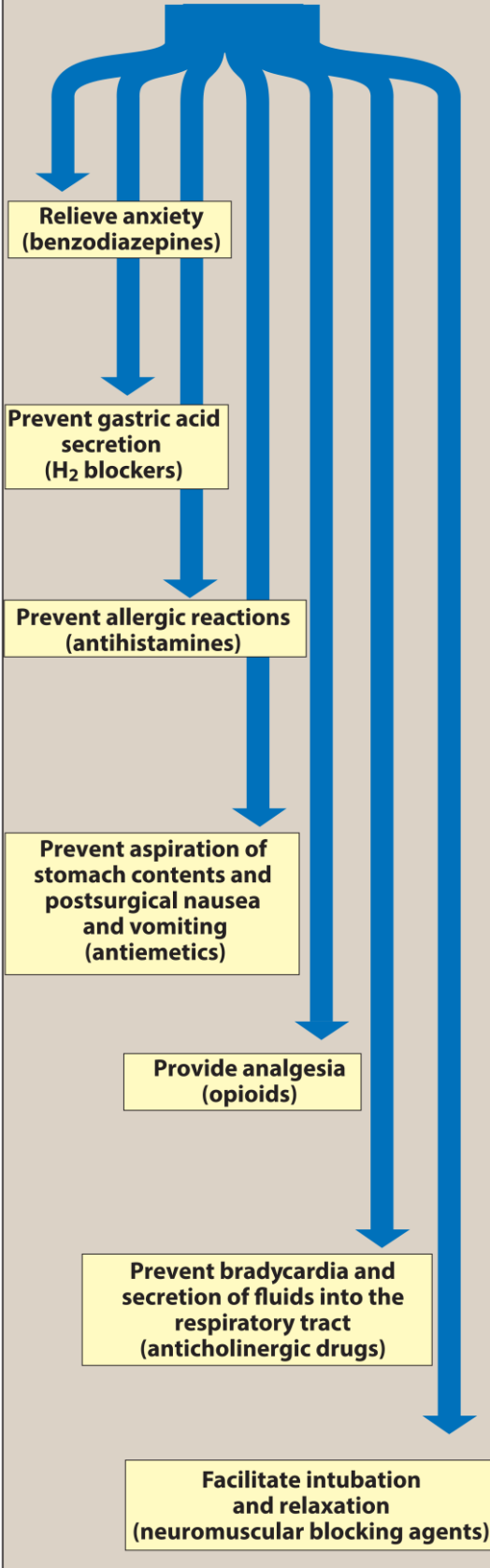
مراحل التخدير العام وعمق التخدير

نميز ثلاث فترات متتابعة زمنياً في مسيرة التخدير العام السريرية (نشرحها بالتفصيل تالياً):

- (1) فترة ما قبل التخدير العام.
- (2) فترة التخدير العام.
- (3) فترة ما بعد التخدير العام.

فترة ما قبل التخدير العام

Some functions of adjuncts to anesthesia



❖ هي الفترة الزمنية التي **تسبق العمل الجراحي**، ويتم فيها:

- تحضير المريض دوائياً للعمل الجراحي، وندرس فيها حالة المريض، السوابق الطبية والجراحية، مع إجراء الفحوصات المتبعة، ، إلخ.
- اختيار الأدوية المخدرة والمُستعملة لاحقاً حسب طبيعة ومدة العمل الجراحي، بما يتلاءم مع حالة المريض وسوابقه.

❖ يمكن في هذه المرحلة إعطاء أدوية مساعدة في التخدير²:

1. **تخفيف القلق أو إزالته والعمل على تركيز**

المريض: البروميثيزين promethazine (مضادات هيستاميني H1)، البنزوديازيبينات المضادة للقلق anxiolytic benzodiazepines (أحد الأدوية حالات القلق والمنومة)، الكلوبروميزون chlorpromazine (مضاد فصام، ويُستعمل لمعالجة القلق قبل الجراحة).

2. **استعمال مضادات الهيستامين:** عادةً تُستعمل، مثل

ديفينهيدرامين diphenhydramine (مضاد H1) للوقاية من الارتكاسات التحسسية، والرينتيدين ranitidine (مضاد H2) لإنقاص الحمض المعدي.

3. **تسكين الألم:** المسكنات المورفينية مثل الفنتينيل

fentanyl بالخلال.

4. **حصر القدرة الكولينرجية لإنقاص المفرزات وإيقاف****المنعكسات الذاتية:** السكوبولامين أو الهيوسين³

hyoscine = scopolamine، الأتروبين atropine

(كلاهما حاصرات كولينرجية).

صورة عرضها الدكتور تّبين

تأثيرات الأدوية المساعدة

على التخدير

² ما بين قوسين إضافات وتذكرات للفهم.

³ الهيوسين اسم علمي آخر للسكوبولامين

فترة التخدير

هي تشمل **سير التخدير** بمراحله المختلفة⁴:

- إذ يتم البدء induction عادةً بمخدر عام **وريدي** كالثيوبنتال Thiopental الذي يؤدي لفقدان الوعي خلال 20-30 ثانية أو أحد الباربيتورات الأخرى.
- وبعد ذلك ومن أجل الحصول على عمق التخدير المطلوب في هذه المرحلة، يُضاف بشكل متزامن أحد الأدوية المخدرة إما **بالوريدي** (أرشيف: غالباً إذا كانت مدة العملية الجراحية صغيرة) أو **بالاستنشاق** (أرشيف: غالباً للعمليات الجراحية التي تستمر لفترة طويلة).
- كما يمكن المشاركة مع أدوية مرخية عضلية تُسهّل التنبيب الرغامي والارتخاء العضلي (Succinylcholine, Atracurium, Vecuronium).

- يتم **الحفاظ على التخدير العام** للمريض بإضافة مُخدّرات عامة غازية أو طيارة أو سائلة حسب نوع العمل الجراحي ومدته.
- وأيضاً يمكن إضافة **المورفينات** إلى المُخدّرات الغازية **لتسكين الألم** لأن غالبية المُخدّرات الغازية لا تتصف بفاعلية مسكنة.

عمق التخدير:

قسم العالم **John Snow** (أول متخصص في التخدير) عام 1845 التخدير إلى 5 مراحل، ثم جاء بعده العالم **Guedel** عام 1937، فقسم مراحل التخدير إلى 4 مراحل وذلك بعد إعطاء الإيتر دون أي تحضير مسبق للمريض، هذه المراحل هي:

1. **المرحلة الأولى تسكين الألم Analgesia**: يحدث فيها تثبيط للمراكز العليا.
2. **المرحلة الثانية التهيج والاثارة Excitement**: أرشيف: يصاب المريض فيها بانفعال ويرتفع الضغط الشرياني ويزداد معدل التنفس عنده.

⁴ قال الدكتور أنّ هذه المرحلة تُقسم لـ 3 مراحل: بدء التخدير، المحافظة، الصحو.

صورة توضح المراحل المتتالية للتخدير

3. **المرحلة الثالثة التخدير الجراحي (أو المرحلة الجراحية) Surgical Anesthesia:** يتم فيها العمل الجراحي، وتضم بدورها أربعة مستويات متسلسلة وفقاً للآتي: نوم، فقدان الحس، فقدان المقوية، زوال المنعكسات.

4. **المرحلة الرابعة الشلل البطني Medullary Paralysis:** من المفترض ألا تظهر هذه المرحلة إلا إذا استمر التخدير وبمقادير كبيرة، أرشيف: يحدث فيها تثبيط حاد للمركزين التنفسي والمحرك الوعائي مسببةً الوفاة أحياناً.

- تكون المراحل السابقة واضحة مع المُنْخَدِرَات ذات بدء التأثير بطيء كالإيتر، في حين يصعب تمييز هذه المراحل بوضوح مع المُنْخَدِرَات الحديثة ذات بدء التأثير السريع كالبنزوديازيبينات والباربيتورات والهالوجين وبقيّة المُنْخَدِرَات العامة الشائعة.

فترة ما بعد التخدير أو مرحلة الصّو Recovery

- بعد انتهاء العمل الجراحي يوقف إعطاء مزيج الأدوية المُستعملة وندخل بفترة الصّو Recovery، حيث يسترجع المريض وعيه، وهنا يتابع الطبيب المخدر مراقبة المريض (التوازن الشاردي، غازات الدم، الضغط الشرياني، نظم القلب...)
- يجب مراقبة المرضى لتجنب حدوث **تأثيرات سميّة متأخرة** كالسميّة الكبدية المُحدّثة بالمُنْخَدِرَات الهالوجينية.
- قد يضطر الطبيب المخدر إلى إعطاء بعض الأدوية **لإزالة التخدير أو لتسريع عملية صّو**

المريض:

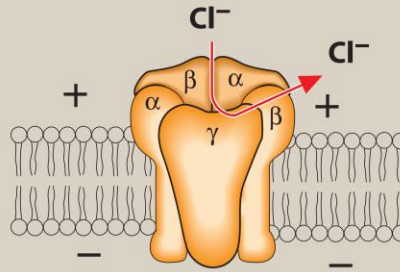
- فلومازينيل Flumazenil: معاكس للبنزوديازيبينات Benzodiazepines.
- نيلوكسون Naloxone: يعاكس المورفينات Morphine.
- نيوستغمين Neostigmine: مثبط للكولين إستيراز فهو معاكس لمركبات الكورار.

آلية تأثير المُنْخَدِرَات العامة

- ❖ تؤثر المُنْخَدِرَات العامة على العديد من الأوعية الشاردية التي تفتح بالجائز Ligand-Gated Ion Channels.
- ❖ حيث تقوم معظم المُنْخَدِرَات العامة:
- **بزيادة فعالية المستقبلات المثبطة** (GABAA, Glycine) معظم المُنْخَدِرَات تعمل بهذه الطريقة، حيث أن الغابا هو الناقل العصبي المثبط الرئيسي في CNS.

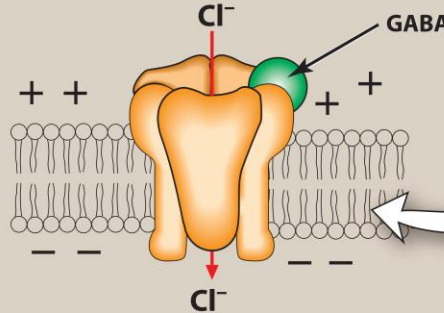
- أو يستطيع عدد من المُخدِّرات **تنشيط المستقبلات المنبهة** (الغلوتامات Glutamate "وهي الأهم"، السيروتونين 5HT، المستقبلات النيكوتينية للأسيتيل كولين nAch).
- ❖ إن مستقبلات الغابا GABA هي **الأكثر انتشاراً** في الدماغ، فتشَبَّت الغابا GABA على مستقبلاته بعد المشبك يؤدي إلى فتح قنوات الكلور، فيحدث فرط استقطاب في الغشاء الخلوي وبالتالي نقص في التنبيه.
- ❖ تُعتبر **مستقبلات الغابا GABA الهدف الوحيد للبنزوديازيبينات Benzodiazepines** لكنها تبدو أيضاً كهدف رئيسي للمُخدِّرات الوريدية (Thiopental, Propofol, Etomidate).
- ❖ وإن ارتباط الغابا GABA على مستقبلاتها بوجود المُخدِّرات **المُستنشقة** تزيد فرط الاستقطاب بشكل كبير وتؤخر عود الاستقطاب.

A Receptor empty (no agonists)



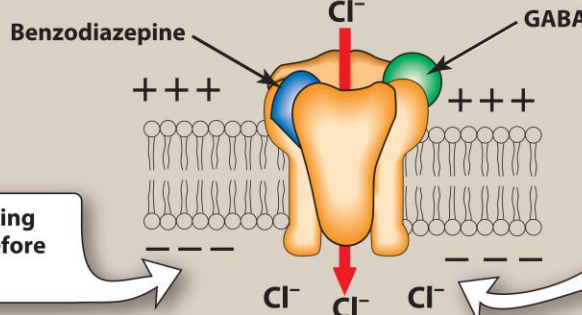
Empty receptor is inactive, and the coupled chloride channel is closed.

B Receptor binding GABA



Binding of GABA causes the chloride ion channel to open, leading to hyperpolarization of the cell.

C Receptor binding GABA and benzodiazepine



Entry of Cl^- hyperpolarizes the cell, making it more difficult to depolarize, and therefore reduces neural excitability.

Binding of GABA is enhanced by benzodiazepine, resulting in a greater entry of chloride ion.

نلاحظ أعلاه آلية تأثير المستقبلات GABA، حيث أنه:

في حالة الراحة تحوي مستقبلات الـ GABA قناة شارية للكلور تكون مغلقة في حال عدم ارتباطها بلجين. عند الارتباط بالناقل العصبي GABA: تُفتح القناة مما يؤدي إلى دخول شوارد الكلور ومن ثم حدوث فرط استقطاب.

وإن تواجد المُخدِّرات يعزز ارتباط GABA بالقنوات الشاردية مما يؤدي إلى أكبر دخول لشوارد الكلور وبالتالي فرط استقطاب أكبر.

أنواع المُخدِّرات العامّة

تختلف المُخدِّرات العامّة حسب الشكل الصيدلاني وطريق الإدخال إلى العضويّة حيث نميز:

- (1) المُخدِّرات العامّة السائلة: تُعطى عن طريق الخلال أو بالمستقيم عند الأطفال.
- (2) المُخدِّرات العامّة الغازية والسائلة الطائرة: تُعطى عن طريق الاستنشاق.

وندرسهم الآن بالتفصيل...

أولاً: المُخدِّرات العامّة السائلة (الوريدية) Intravenous Anesthetics

✍ تضم المُخدِّرات العامّة السائلة مجموعات دوائية متغيرة كيميائياً، لم تُحدد آلية تأثيرها بدقة ولكن يمكن تمييز عدة أهداف جزيئية لها وهي الأقنية الشاردية المتوضعة بعد المشبك التي ينحصر دورها الفيزيولوجي في تعديل جواب النواقل العصبية.

✍ بشكل عام تزيد المُخدِّرات فعالية الأقنية ذات النموذج المثبط (مستقبلات $GABA_A$ ومستقبلات الغليسين)، وتثبط فعالية الأقنية المنبهة (مستقبلات النيكوتينية للأستيل كولين $nACh$ Rs والسيروتونين $5HT$ Rs والغلوتامات $Glutamate$ Rs).

✍ وسندرس منها:

1. الباربيتورات *Barbiturate*:

✍ ترتبط الباربيتورات على المستقبلات غابا A على مواقع غير مواقع ارتباط الغابا على مستقبلاته.

✍ تعمل الباربيتورات على زيادة حساسية مستقبلات $GABA$ مما يؤدي لزيادة فترة فتح أقنية الكلور في خلايا الجملة العصبية المركزية، مما يؤدي أخيراً إلى زيادة فرط الاستقطاب في الخلايا العصبية وتثبيط النقل العصبي.

✍ تستعمل المشتقات الباربيتورية ذات التأثير السريع والآني في التخدير العام وذلك بسبب سرعة انحلالها بالدم وسرعة دخولها إلى الدماغ ومن ثم توزعها في النسيج الشحمية⁵، ومن أمثلتها الثيوبنتال Thiopental، ميثوهيكسيتال Methohexital.

✍ تستعمل هذه الباربيتورات حقناً أو تسريباً في الوريد إما وحدها أو بالمشاركة مع المُخدِّرات العامّة السائلة الطائرة (لمساندة التأثير)، كما يمكن أن تستعمل حقناً في الشرج من محلول 10% عند الأطفال الصغار.

⁵ في آخر المحاضرة شرح لظاهرة عود التوزع.

✍ يخشى في سياق استعمالها من حدوث **زلة تنفسية فجائية**، من السلايد: قد يحدث سعال، تشنج قصبي وحنجري **ونوبة بورفيريا حادة** (فقط عند الأشخاص المهيئين لتراكم البورفيرين⁶)، أرشيف: وذلك نتيجة لظاهرة عود التوزع. ✍ من أهم مركبات هذه المجموعة وأكثرها استعمالاً هو الثيوبنتال Thiopental.

الثيوبنتال Thiopental:



✍ يتميز بانحلالية عالية في الدم.
✍ **بدء تأثير سريع** (أي زمن الكمون قصير⁷) حوالي 20 ثانية بسبب عبوره السريع للحاجز الدموي الدماغي،
✍ **ومدة تأثيره قصيرة** حوالي 5-10 دقائق بسبب عود توزعه في العضلات خاصةً وفي النسيج الشحمي.
✍ يُستقلب ببطء ويتراكم في النسيج الشحمي لذلك قد يُسبب تأثيرات مديدة إذا أعطي بشكل متكرر.
✍ ليس له تأثير مسكن.

✍ **يتميز بهامش أمان ضيق** (بالتأثير السمي يُسبب: تثبيط الجهاز القلبي الوعائي والتنفسي).
✍ حقن الثيوبنتال Thiopental بالخطأ حول الوريد أو في الشريان يمكن أن يؤدي إلى حدوث **تنخر نسيجي موضعي أو تقرحات أو تقبض وعائي شديد** (أرشيف: قد يسبب Gangrene الغرغرينة) ويتم تدبير الحالة بإعطاء **البروكائين Procaine** (وهو مخدر موضعي لتخفيف الألم وكذلك موسع وعائي) مباشرةً في الوريد وبنفس الإبرة.

2. (البنزوديازيبينات Benzodiazepines)⁸:

✍ تثبتت على مواقع خاصة على مستقبلات GABA-A تدعى⁹ (BZ1 Receptors).
✍ تعمل البنزوديازيبينات على **زيادة تواتر فتح أقنية الكلور** في الخلايا العصبية المركزية، فتحدث فرطاً في الاستقطاب الخلوي وبالتالي تثبيط الخلية العصبية.

⁶ هناك تفسير يعتمد على السبل المتعلقة بالبورفيرين لمن أحب التوسع يرجى مشاهدة فيديو كابلان (الفكرة صعبة قليلاً بسبب اعتمادها على الكيمياء الحيوية): (Pharm01_Raymon_Sec04_Ch01a_SedativeHypnoticAnxiolyticDrugs)

⁷ تذكر أن زمن الكمون هو الزمن الفاصل بين تطبيق الدواء وظهور التأثير الدوائي.

⁸ البنزوديازيبينات زمرة دوائية واسعة ولها عدة استعمالات سريرية فصل بها في المحاضرة القادمة.

⁹ راجع المقدمة.

تأتي أهميتها في إحداث النوم في بدء التخدير العام وفي تأثيرها المفقّد للذاكرة. ونذكر من بين البنزوديازيبينات المستعملة في التخدير العام: الفلونيترازيبام Flunitrazepam و الميدازولام Midazolam. تستعمل البنزوديازيبينات حقناً في الوريد مُحْدَثَةً تأثيرات آنية سريعة ولفترة قصيرة¹⁰. يمكن أن تؤدي زيادة مقدارها إلى حدوث زلة تنفسية تعالج عادةً بالتهوية الاصطناعية واستعمال الفلوميزينيل Flumazenil (ترياق (معاكس نوعي) للبنزوديازيبينات).

■ مَيِّز: الباربيتورات تؤدي لزيادة فترة فتح أقنية الكلور، بينما البنزوديازيبينات تزيد تواتر فتح أقنية الكلور.

3. المشتقات المورفينية *Opioids*¹¹:

لا تُعتبر المورفينات من الأدوية المخدرة بل هي أدوية مسكّنة مركزية. لكن تستعمل المورفينات بشكل شائع بالمشاركة مع المُخدّرات بسبب خواصها المسكّنة للألم (وهي خاصية تفقدها معظم الأدوية المخدرة). إذاً هي أدوية مساعدة على التخدير، وقد نبدأ بها قبل العمل الجراحي. مثلاً المشاركة بين المورفين Morphine وبروتوكسيد الآزوت شائعة في جراحة القلب. يعتمد اختيار المشتق المورفيني على مدة التأثير المطلوبة للعمل الجراحي. أكثر المورفينات استعمالاً في التخدير العام هو المشتق المورفيني الفنتانيل Fentanyl (أو مشابهاه Sufentanil, Remifentanyl) لأن تأثيره أسرع من المورفين Morphine ذاته. تُعطى المورفينات وريدياً أو فوق الجافية Epidural أو داخل القراب Intrathecal (أي ضمن السائل الدماغي الشوكي¹²). لها بعض التأثيرات الجانبية: هبوط الضغط، تثبيط تنفسي، غثيان أو إقياء.

¹⁰ من الجدير بالذكر أن البنزوديازيبينات تختلف فيما بينها من حيث سرعة ومدة التأثير وهذا ما يحدد نوعية الاستعمال، وما ذُكر هنا هو كلام عام جداً، ندرس هذه المجموعة من الأدوية بالتفصيل لاحقاً في مقرر الأدوية، ونفادياً للالتباس فإن الميدازولام Midazolam له بدء تأثيره بطيء نسبياً (للاطلاع تقريباً 5 دقائق عند الحقن الوريدي) مقارنةً مثلاً بالثيوبنتال (بدء تأثيره 20 ثانية)، لذا في جدول قدام من سلايدات الدكتور سيذكر أن الميدازولام بطيء بدء التأثير وهذا لا يتناقض مع ما ذكرناه هنا.

¹¹ سندرسها بالتفصل بمحاضرة مستقلة بمقرر الأدوية.

¹² للاطلاع: "داخل القراب Intrathecal" هو مصطلح يُشير لطريقة إعطاء دواء وليس لمكان معين، الحقن داخل القراب هو حقن المادة الدوائية في السائل الدماغي الشوكي (أي في الجهاز العصبي المركزي) لتجاوز الحاجز الدموي الدماغي لإحداث تأثير سريع أو لتوصيل المادة فوراً للجهاز العصبي المركزي.

يمكن معاكسة التأثيرات السابقة عند إعطاء جرعات زائدة من المورفينات عبر الترياق النوعي للمورفينات نالوكسون Naloxone.

4. الإيتوميدات Etomidate:

مشابه للغابا على مستوى مستقبلات الغابا A:

إذ تثبت على موقع مختلف عن موقع البنزوديازيبينات مؤدياً إلى فتح قنوات الكلور (آلية مباشرة).

كما يثبط عود التقاط GABA من النهايات ما قبل المشبكية مما يؤدي إلى زيادة تراكيز الغابا GABA في المسافة المشبكية (آلية غير مباشرة).

يؤدي ما سبق إلى فرط استقطاب في الخلايا العصبية المركزية.

يشبه الثيوبنتال Thiopental بسرعة تأثيره، لكنه:

- يُستقلب بسرعة أكبر.
- هامش الأمان بين الجرعة المخدرة والجرعة التي تسبب تشييطاً قلبياً وتنفسياً أكبر لذلك فهو مفضل حالياً.

يُستعمل لبدء التخدير العام وكمساند لفعل المُخدِّرات العامة الطيارة، وهو دواء منوم بينما يكون التأثير المسكن له ضعيفاً.

يُعطى بالتسريب الوريدي في التخدير ذي الفترة المتوسطة.

قد يسبب حركات لا إرادية عند بدء التخدير وهناك خطر حدوث تثييط لقشر الكظر بالاستعمال المتكرر.

5. البروبوفول Propofol:

هو Di-Isopropylphenol¹³

يُعتبر الخيار الأفضل بين المُخدِّرات السائلة وذلك لأن تأثيره يتوقف بمجرد توقف تسريبه.

مركن ومنوم وريدي يُستعمل لبدء التخدير أو المحافظة عليه.

لا تزال آلية تأثيره غير محددة تماماً (يُعتقد أنه يثبط عود التقاط الغابا من النهايات الغاباميرجية ما قبل المشبكية مما يزيد تركيز الغابا بشكل غير مباشر).

تأثيره آني وعابر ويشبه [الثيوبنتال Thiopental](#) لكنه يتميز باستقلابه السريع وبهامش أمانه الأكبر، وبالتالي [يكون الصحو سريعاً](#) لذلك فقد حل مكانه كخيار أول لبدء التخدير وإحداث التركيب.

لأن تأثيره آني وعابر يُستعمل البروبوفول بالتسريب الوريدي في التخدير [بدون](#) الحاجة لاستعمال المُخدّرات بالاستنشاق (وذلك بالعمليات الجراحية القصية أو المتوسطة). يُستقلب في الكبد ويطرح بسرعة عن طريق البول.

لا يُسبب الحركات اللاإرادية ولا تثبيط قشر الكظر الملاحظين مع الإيتوميدات Etomidate. قال الدكتور: قد يُسبب البروبوفول تثبيطاً تنفسياً ووقلبياً ولكن بجرعات أعلى من الثيوبنتال.

6. البروبانيديد Propanidid:

♣ يستعمل في [تخدير الحالات الإسعافية](#).

♣ يتميز [بفترة تأثير قصيرة جداً](#) (2 - 6 دقائق).

♣ يمنع استعماله عند المصابين بانخفاض في الضغط الشرياني أو الذين يشكون من قصور في القلب أو في الكلية وكذلك عند الحامل.

♣ يمكن أن يؤدي استعماله إلى حدوث [تقبض قصبي](#).

7. غاما هيدروكسي بوتيرات الصوديوم ¹⁴Na Gamma Hydroxybutyrate:

♣ يتصف [ببدء تأثير \(فترة كمون\) بطيء وفترة تأثير طويلة](#) (90 دقيقة).

♣ لا يملك تأثيراً مسكناً.

♣ لكنه قد يحدث [بطء قلب مبهمي وارتكاسات](#) (ناتجة عن التنبيه الجراحي) وكذلك اختلاجات.

♣ مضادات الاستطباب: 1. اضطراب النقل القلبي 2. ارتفاع الضغط الشرياني 3. الصرع.

■ حسب ما ذكر الدكتور كل ما ذكر سابقاً تأثيراته على مستقبلات الغابا.

8. الكيتامين Ketamine:

♣ يتميز بأنه [فعال بالطريق العضلي](#) ويحافظ على المنعكس الدماغي المفيد في بعض التداخلات الجراحية، لكنه يعرض إلى حدوث [تشنج حنجري](#).

♣ [يثبط](#) الكيتامين Ketamine [مستقبلات الغلوتامات من نمط NMDA](#). (شاهد الإضافة)

- ♣ يتميز بدء **تأثير بطيء نسبياً** (2 - 5 دقائق بالإعطاء الوريدي) وهو يحدث تأثيراً مختلفاً، حيث يمكن أن يبقى المريض واعياً على الرغم من فقد الذاكرة وعدم الاستجابة للمنبهات الألمية!
- ♣ يترك استعماله **آثاراً نفسية سيئة** (ذاكرة سيئة، كوابيس وهلوسات) مما يحد من استعماله.
- ♣ يُستعمل أحياناً بالمشاركة مع أحد البنزوديازيبينات Benzodiazepines في الجراحة الصغرى عند الأطفال والشباب.
- ♣ **لا** يُسبب تثبيطاً للجهاز القلب الوعائي أو الجهاز التنفسي.
- ♣ **يُمنع** إعطاؤه عند المصابين بارتفاع الضغط الشرياني وفي الإصابات الوعائية الدماغية الحديثة (يُسبب ارتفاع الضغط داخل القحف).

إضافة من كابلان حول مستقبلات NMDA:

- تُقسم القنوات الشاردية لثلاثة أنواع: غير مبوبة، مبوبة بالفولطاج، مبوبة باللاجائن.
- تُعدّ الـ NMDA (N-methyl-D-aspartate Receptors) استثناءً لما سبق. فهي قنوات مبوبة بالفولطاج واللاجائن معاً، (يحتاج تفعيلها أن يكون كمون الغشاء الخلوي أقل سلبية من -70 mV **أو** أن يرتبط بها إما الغلوتامات أو الأسبارتات).
- تُعدّ الـ NMDA قنوات شاردية غير انتقائية، عند فتحها يعبرها كل من الصوديوم والكالسيوم والبوتاسيوم، وبالنتيجة يُسبب تفعيلها نزع الاستقطاب.
- على الرغم من تعدد وظائف هذه المستقبلات ولكن يوجد لها مهمتين أساسيتين وهما: نقل الألم وتشكيل ذاكرة طويلة الأمد.

Over view * _ *

المورفينات	غاما هيدروكسي بوتيرات الصوديوم	البروبانديد
يُستعمل بسبب خواصها المسكنة للألم.	لا يملك تأثيراً مسكناً.	يُستعمل في تخدير الحالات الإسعافية.
أشيعها الفنتانيل (تأثيره أسرع من المورفين ذاته).	بدء تأثير بطيء وفترة تأثير طويلة.	يتميز بفترة تأثير قصيرة جداً.
التأثيرات الجانبية: هبوط الضغط، تثبيط تنفسي، غثيان أو إقياء.	قد يحدث بطء قلب مبهمي وارتكاسات وكذلك اختلاجات.	يمكن أن يؤدي استعماله إلى حدوث تقبض قضيبي.

جدول عرضه الدكتور لبعض الخصائص للمُخدِّرات العامة السائلة¹⁵

الدواء	سرعة البدء	زوال التأثير	التأثيرات الجانبية	الفعل المسكن	ملاحظات
Thiopental	سريعة (10-30) ثانية*	بطيء (عود التوزيع)	تثبيط قلبي وتنفسي	غير موجود	لا يستعمل لفترة طويلة في التسريب الوريدي (بطء قلب). يتميز بهامش أمان ضيق.
Benzo-diazepines	تأثيرات آنية سريعة (كلام عام)	تختلف فيما بينها	زلة تنفسية	-	تأتي أهميتها في إحداث النوم في بدء التخدير العام وفي تأثيرها المفقَد للذاكرة.
Midazolam	بطيئة*	-	-	موجود*	-
Etomidate	سريعة*	سريع جداً (استقلاب كبدي)*	تأثيرات منبهة عند بدء التخدير، تثبيط قشر الكظر	غير موجود مع ألم مكان الحقن	لا يستعمل لفترة طويلة في التسريب الوريدي (بطء قلب). هامش أمانه أكبر من الثيوبنتال.
Propofol	سريعة 20-30 ثانية*	سريع (استقلاب كبدي)*	تثبيط قلبي وتنفسي	غير موجود مع ألم مكان الحقن	يمكن استعماله تسريباً في الوريد. يعتبر الخيار الأفضل بين المُخدِّرات السائلة.
Ketamine	بطيئة 2-5 دقائق*	بطيء	هلوسات بعد زوال التأثير، ارتفاع التوتر داخل القحف*	موجود*	يمكن استعماله تسريباً في الوريد.

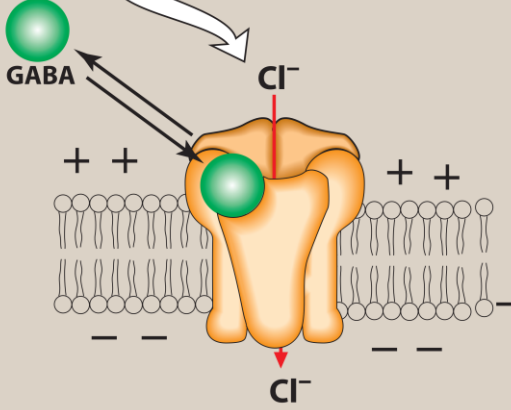
¹⁵ قمنا بإضافة بعض المعلومات ليكون الجدول أكثر شمولاً، وما وُضع عليه نجمة (*) أكد عليه الدكتور، قد يحوي الجدول بعض المعلومات الجديدة.

نتقل للحديث عن النوع الثاني للمُخدِّرات العامة وهي المُخدِّرات الغازية والسائلة الطيارة...

ثانياً: المُخدِّرات العامة الغازية والسائلة الطيارة

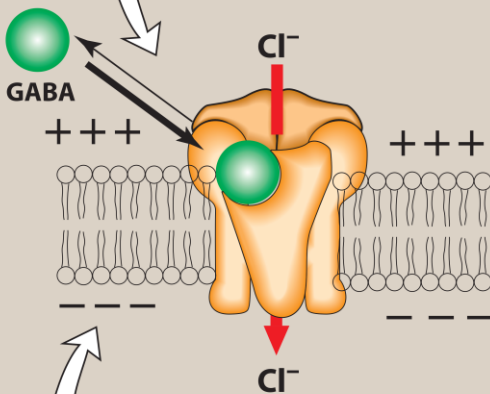
A No anesthetic

Binding of GABA causes the chloride ion channel to open, leading to hyperpolarization of the cell.



B In presence of inhaled anesthetic

Binding of GABA is enhanced by inhaled anesthetics, resulting in a greater entry of chloride ion.



Entry of Cl^- hyperpolarizes cell, making it more difficult to depolarize, and therefore reduces neural excitability.

✚ **إضافة من لينيكوت:** المُخدِّرات الإنشاقية تُستخدم بشكل رئيسي للمحافظة على التخدير بعد المُخدِّرات الوريدية، وإن عمق التخدير يتغير بتغير تركيز المخدر الإنشاقى.

✚ تُستخدم **عن طريق الاستنشاق** وتضم أدوية متباينة كيميائياً.

✚ لا تزال آلية تأثيرها غير محددة تماماً، فقد أثبتت بعض الدراسات أنها تعمل على **مستقبلات الغابا A**، فتؤدي إلى دخول شوارد الكلور¹⁶ إلى الخلية العصبية وبالتالي زيادة الفعل المثبط، كما تعمل على **مستقبلات الغليسين** المثبطة في النيرونات الحركية في النخاع.

✚ إن أغلب المُخدِّرات الغازية والسائلة الطيارة **شديدة الانحلال في الدسم**، فتدخل بسهولة عبر الغشاء الحويصلي ويتم إطراحها عن طريق الرئتين.

✚ المُخدِّرات التي تنحل في الدسم بشكل كبير ممكن أن **تتراكم في النسيج الشحمي وبالتالي وقت تأثير أطول**.

✚ تعتمد حرائكها وتأثيراتها الفارماكولوجية على:

1. وظيفة التهوية الرئوية.
2. نتاج القلب.
3. معامل التوزع دم : غاز (الذوبانية في الدم).
4. معامل التوزع دسم : غاز (الذوبانية في الدسم).

الصورة A: ارتباط الغابا بمستقبله يؤدي لفتح قنوات كلور وأخيراً فرط استقطاب.

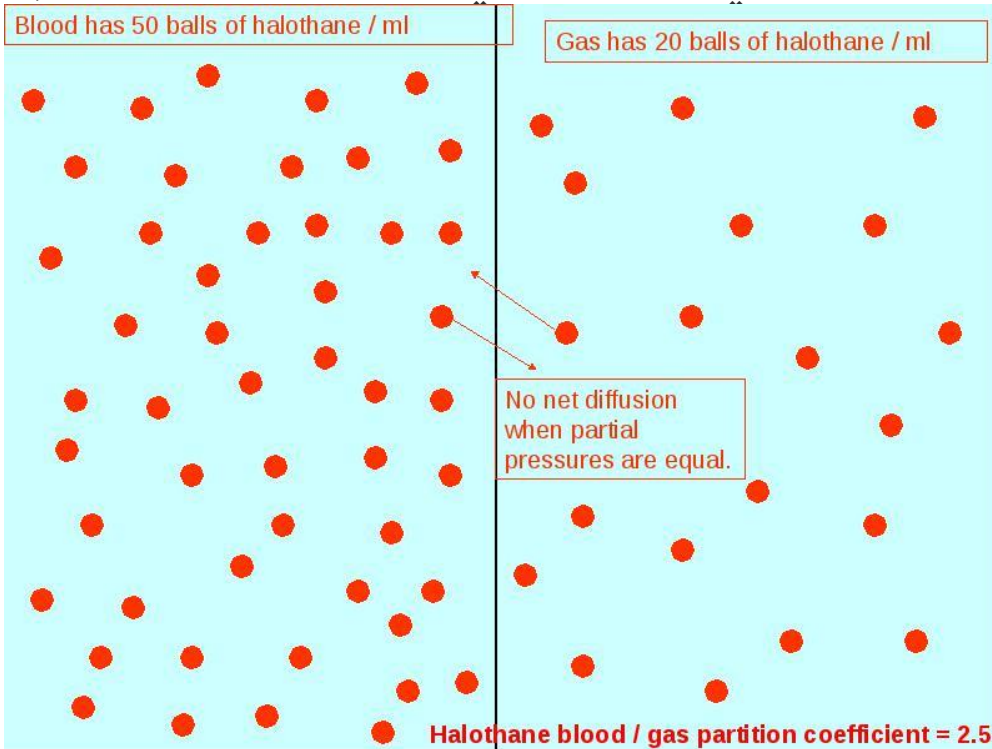
الصورة B: وجود المُخدِّرات الإنشاقية تُعزز من ارتباط الغابا بمستقبلاته.

¹⁶ هكذا كُتب بالسلايد ولكن الأدق ما ذُكر سابقاً وذكر الدكتور بأن المُخدِّرات الإنشاقية تعمل على زيادة حساسية مستقبلات غابا A للغابا وبالتالي زيادة تدفق شوارد الكلور عند فتحها.

- يتعلق زمن بدء التأثير ومدة التأثير بشكل رئيسي بمعامل التوزع دم : غاز (الذوبانية في الدم) وسنشرح ذلك فيما يلي.
- بينما تتعلق قوة التأثير بمعامل التوزع دسم : غاز (الذوبانية في الدسم).

توضيح هام¹⁷ حول معامل التوزع دم : غاز Blood : Gas partition coefficient

- عند إعطاء مخدر غازي فإنه يدخل إلى الأسناخ، ولكي ينتقل للجسم يجب أن ينحل في الدم، إن الضغط الجزئي للمخدر هو القوة الدافعة التي تحرك المخدر في المسافة السنخية ومنها للدم.



- نعرّف **حالة التوازن** هي الحالة التي يكون فيها الضغط الجزئي للغاز متساوياً في كل من الأسناخ والدم.

- **معامل التوزع دم : غاز** هو خاصية تحدد مدى ذوبانية الغاز في السائل، وهو يساوي هنا نسبة تركيز الغاز في الدم إلى تركيزه في الأسناخ عند التوازن.

لاحظ الصورة في حالة التوازن لا يوجد انتشار بين الحبرتين لتساوي الضغوط الجزئية، ولاحظ معامل توزع دم/غاز يساوي 50 على 20 وهو 2.5.

- عندما يكون المخدر شديد الانحلالية في الدم فإن معامل دم : غاز له يكون مرتفعاً (بسبب شدة انحلاله بالدم فارتفع تركيز المخدر بالدم فكبر المعامل)، والعكس بالعكس.
- الأدوية ضعيفة الانحلالية في الدم (**معامل الدم : غاز منخفض**) تشبع الدم بسرعة ونصل إلى حالة التوازن بسرعة، وبما أن المعامل دم/غاز منخفض فأي تغيير بسيط سيغير حالة التوازن:
 - ➡ فإذا أنقصنا كمية المٌخدر المعطاة قليلاً سيبدأ زوال تأثير المٌخدر (يُنقُص عمق التخدير).
 - ➡ أما إذا زدنا الكمية المعطاة قليلة سيبدأ أثر المٌخدر بالظهور (يزداد عمق التخدير).

¹⁷ تحوي هذه الفقرة بعض الإضافات الخارجية لاستكمال الفكرة.

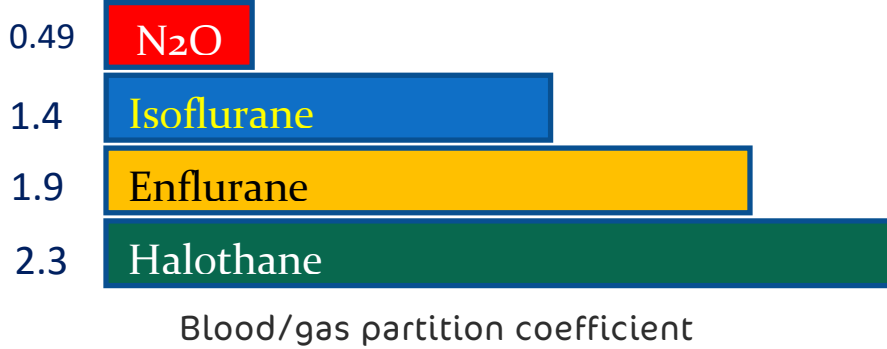
✍ إذاً تمتلك هذه الأدوية وقت بدء التأثير سريع لكن مدة تأثيرها قصيرة.

✍ مثال بروتوكسيد الآزوت N₂O.

- أما الأدوية شديدة الانحالية في الدم (معامل الدم : غاز مرتفع) تحتاج إلى تراكيز عالية من الدواء لإشباع الدم ومن ثم الوصول إلى حالة التوازن:

✍ هنا تكون تغييرات عمق التخدير استجابةً للتغيرات في التركيز أبطأ.

✍ كما في الهالوتان Halothane حيث بدء التأثير بطيء لكن مدة تأثيره هي الأطول.

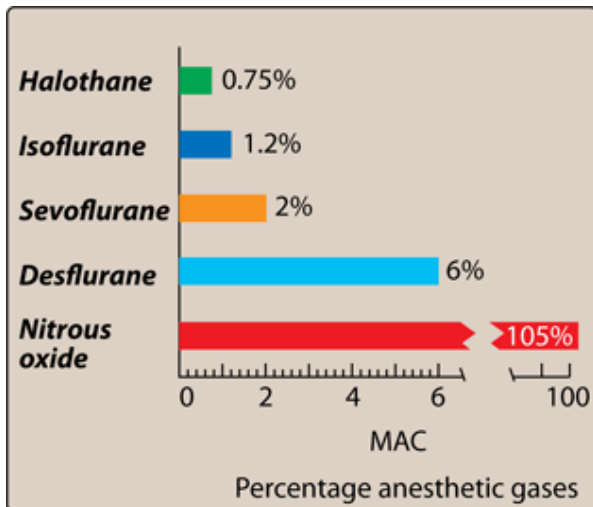


القدرة المخدرة للمُخَدِّرَاتِ المُسْتَنَشَقَةِ:

- تحدّد القدرة المخدرة للمُخَدِّرَاتِ الغازية والسائلة الطيارة بالتركيز السنخي الأدنى الفعّال عند 50 ٪ من المرضى (MAC 50: Minimal Alveolar Concentration) الذي يتوافق مع تركيز الحويصلات حيث نصف المرضى لا يبدون ارتكاسات حركية تالية لتنبیه أَلْمِي مُعَايِر¹⁸.
- يُستخدَم الـ MAC 50 مقياساً لكفاءة المخدر الاستنشاقية: فكلما كانت قيم الـ MAC 50 أقل كان الدواء ذو فعالية potent أكبر¹⁹.
- تسمح قيم الـ MAC 50 بالمقارنة بين المُخَدِّرَاتِ الاستنشاقية المختلفة وتتصف بأنها

ثابتة عند المريض الواحد.

نلاحظ في الصورة أن قيمة Nitrous J MAC 50 هو الأكبر فالقوة المخدرة له هي الأضعف، بينما قيمة Halotan J MAC 50 هي الأقل فالقوة المخدرة له هي الأقوى.



¹⁸ إضافة من مرجع لينكوت: لاحظ أن التركيز السنخي الأدنى الفعّال 50٪ MAC50 هو الجرعة الفعّالة 50٪ (ED50) مُعَبَّرًا عنها بالنسبة المئوية من الغاز في مزيج ما لتحقيق التأثير المطلوب.

¹⁹ للفظ والفهم: قارن بين مخطط معامل دم/غاز ومخطط الـ MAC ولاحظ أن المخدر الأكثر ذوبانية في الدم (الهالوتان) له أصغر قيمة MAC وأكبر فعالية (وهذا منطقي فالهالوتان يذوب بالدم كثيراً فيعطي فعالية كبيرة وينقص تركيزه في الأنسجة)، والعكس بالعكس.

ترتفع قيم MAC 50 مع

1. ارتفاع درجة حرارة الجسم.
2. زيادة تحرر الكاتيكولامينات في العضوية.
3. فرط صوديوم الدم.

1. انخفاض درجة حرارة الجسم.
2. تقدم العمر.
3. أثناء الحمل.
4. عند استعمال بعض الأدوية في سياق التخدير (البنزوديازيبينات، أو لدى استعمال مشابهاً 2، الكحول، الليثيوم) لأن هذه المركبات لها تأثيرات مثبتة للجهاز العصبي المركزي، منبهات ألفا 2 تأثيرها تثبيط تحرر النور أدرينالين.

تنخفض قيم MAC 50 مع

تضم هذه المُخدِّرات المواد الرئيسية الآتية:

- nitrous oxide (N₂O): من أفضل المُخدِّرات المستعملة.
- halothane: توقف استخدامه في الدول المتقدمة بسبب سميته الكبدية الشديدة، ولكن في البلدان النامية ما زال يُستعمل لرخص ثمنه.
- isoflurane
- sevoflurane
- desflurane
- enflurane

7. أوكسيد الآزوت (بروتوكسيد الآزوت) (Nitrous Oxide (N₂O):²⁰

- يُستعمل بشكل واسع، وهو يحدث مرحلة تنبيه خاصة جداً وبسببها دعي بالغاز المضحك.
- يتميز بفترة كمون قصيرة وصحو سريع ويتصف بأنه مسكن جيد.
- يتصف بقدرة مخدرة ضعيفة لذلك يجب أن يستعمل بالمشاركة مع بقية المُخدِّرات.

- قليل الانحلال بالماء وهذا ما يُفسر الاستيقاظ السريع إثر استعماله.
- يُستخدم **لإحداث فقدان في الوعي** ويُشرك عادةً مع مخدر يبدأ به (باربيتورات).
- قد يسبب تثبيطاً لنقي العظم بالاستعمال المديد.
- لا يحدث تثبيطاً تنفسياً ولا ارتخاء عضلياً.
- يتميز بتأثيرات ضئيلة أو معدومة على الجهاز القلبي الوعائي وهو أقل المُخدرات الاستنشاقية إحداثاً للسمية الكبدية.

■ إن الـ MAC 50 المرتفعة لبروتوكسيد الآزوت هي شاهد على قدرته المخدرة الضعيفة وهو لا يُستعمل لوحده إلا للاستفادة من خصائصه المسكنة ويعتبر متمماً ومساعداً للمُخدرات الأخرى.



فيديو جميل لمجموعة من الطلبة
يستشقون غاز الضحك:

<https://www.youtube.com/watch?v=F1UkCkbaAw0>

2. الهالوتان *Halothane*²¹:

- ✓ يُعدّ الهالوتان Halothane أول عامل هالوجيني استعمال على نطاق واسع.
- ✓ يتميز **بفترة كمون طويلة نسبياً وصحو بطيء**.
- ✓ يتميز بأنه **مخدر قوي ومسكن ضعيف** لذلك يُستخدم عادةً مشتركاً مع N_2O والمورفينات.
- ✓ يُرخي العضلات الهيكلية وعضلة الرحم (ليبنكوت: يمكن أن يُستعمل في التوليد لإرخاء الرحم).
- ✓ يتأكسد الهالوتان Halothane إلى مركبات سامة للأنسجة (مثل ثلاثي فلورو إيثانول Trifluoroethanol وشوارد البروم) قد تكون مسؤولة عن التأثيرات السمية (حمى، سمية كبدية) الملاحظة عند بعض المرضى.

- لم يعد يستعمل في البلاد المتطورة (بسبب التأثيرات غير المرغوبة وتوفر مُخدرات أخرى أكثر أماناً)، واستمر استعماله في البلاد النامية نظراً لرخص ثمنه.
- إن احتمال حدوث السمية الكبدية يساوي 1 لكل 10 آلاف، ولكن نسبة الموت فيها تبلغ 50%.

21 لم يتحدث عنه الدكتور سوى ما وُضع ضمن إطار.

من التأثيرات الجانبية للهالوتان Halothan:

(1) التأثيرات القلبية:

- بطء قلب حساس للأتروبين²²، واضطرابات نظم.
- هبوط في الضغط الشرياني مرتبط بالتركيز.

(2) زيادة في الصيبب الدموي الدماغى: لذلك يمنع استعماله فى حالات ارتفاع الضغط داخل القحف.

(3) ترفع حرورى خبيث: (يمكن أن يحدث أيضاً مع بقية المٌخدّرات الهالوجينية والسكسونيل كولين succinylcholine) فى حالات نادرة جداً²³.

(4) التهابات كبدية سامّة عند البالغين عند استعماله المتكرر: لذلك يجب عدم تكرار استعماله قبل مرور 2-3 أسابيع، فى حين لا يسبب سميّة كبدية عند الأطفال لذلك يمكن استعماله لبدء التخدير.

إضافة: إن الهالوتان يزيد من حساسية القلب للكاتيكولامينات، ولم تعرف الآلية الدقيقة لذلك.

3. الإنفلوران Enflurane: (لم يتطرق له (الدكتور)

- يتميز بأنه **أضعف من الهالوتان Halothane** لكنه أسرع من حيث بدء التخدير والصحو.
- حوالى 2٪ من الإنفلوران Enflurane يُستقلّب إلى شوارد الفلورايد التى تطرح عن طريق الكلية (يمنع استعماله فى حال قصور الكلية).

• يتميز عن الـ Halothane بـ:

- نسبة أقل من اضطرابات نظم القلب.
- درجة أقل من زيادة حساسية القلب للكاتيكولامينات Catecholamines.
- درجة أكبر من الارتخاء العضلى.

- يمكن أن يُسبب **فرط تنبّه فى الجهاز العصبى المركزى**²⁴

لذلك لا يستعمل عند المرضى الذين يعانون من **اضطرابات**

اختلاجية.



²² إضافة من لينكوت: لأن الهالوتان له تأثيرات تحاكي المبهم.

²³ إضافة: لم تُحدد الآلية المرضية بدقة، وإنما تحدث نتيجة عيب وراثى غالباً، يؤدي لعب فى عملية اقتران الإثارة بالتقلص للعضلات.

²⁴ إضافة: وذلك فى التراكمى ضعف الـ MAC50.

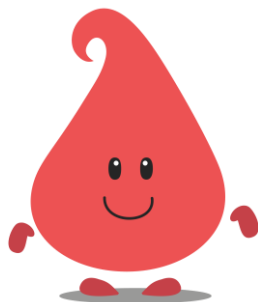
4. الأيزوفلوران Isoflurane:

- يُستعمل بشكل واسع في الولايات المتحدة الأمريكية USA، وهو مركب ثابت قليل الاستقلاب²⁵.
- سائل طيار غير قابل للاشتعال بالتركيز العادية، **يملك معامل دم/غاز أقل من الهالوتان** (أي بدء تأثيره أسرع ومدة تأثيره أقل من الهالوتان ولكن قدرته المخدرة أقل من الهالوتان).
- ذو رائحة لاذعة **تسبب تهيجاً في القصبات**، مما يجعل التحريض الاستنشاقى مزعجاً (على الرغم من أنه موسع قصبي)، لذا بدء التخدير فيه صعب.
- يختلف عن بقية الهالوجينات **بأنه لا يسبب اضطراباً في نظم القلب ولا يزيد حساسية القلب للكاتيكولامينات Catecholamines (هام).**
- تسبب التراكيز المستعملة في التخدير هبوطاً في الضغط الشرياني (توسع الأوعية المحيطية) كما يرخي العضلات الإرادية.
- يمكن أن يُسبب **توسعاً في الأوعية الإكليلية** (زيادة الجريان الدموي الإكليلي، وزيادة استهلاك O_2).
- إن بدء التخدير به أسرع من الهالوتان ويملك تأثيرات غير مرغوبة أقل.

■ إن جميع المُخدّرات الاستنشاقية تزيد حساسية القلب للكاتيكولامينات **ماعدا** الإيزوفلوران.

5. السيفوفلوران Sevoflurane: (لم يتطرق له (الدكتور)

- يُعتبر من **أقل المُخدّرات الطيارة ثباتاً**.
- لا يخرش الطرق التنفسية لذلك يمكن استعماله لبدء التخدير عند الأطفال عوضاً عن الهالوتان halothane.
- قليل الذوبان في الدم لذلك تتم إزالته وإطراحه بسرعة.
- يكون **الصحو recovery أسرع** من باقي المُخدّرات الطيارة.
- يمكن أن يؤدي استعماله إلى **تثبيط قلبي وعائي** واضطراب في نظم القلب.
- يُستقلب في الكبد مؤدياً إلى تشكل شوارد الفلورايد لذلك قد يكون ساماً للكلية مثل الإنفلوران enflurane.


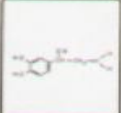






²⁵ إضافة: لذا لا يُسبب ضرراً للكلى أو الكبد.

6. الديسفلوران *Desflurane*: (لم يتطرق له (الدكتور)

- **سائل طيار سريع** (لا يمكن إعطاؤه بالمبخرات Vaporizers العادية).
- مشابه للأيزوفلوران Isoflurane من الناحية الكيميائية لكنه أقل ذوبانية في الدم والدسم (فترة كمون أقصر وصحو أسرع).
- يُنقص المقاومة الوعائية ويسبب هبوطاً في الضغط مثل الأيزوفلوران Isoflurane.
- يتميز برائحة **لاذعة** **ويسبب تهيجاً في الطرق الهوائية** (تشنج حنجري، سعال، زيادة المفرزات) الأمر الذي يحد من استعماله لتحريض التخدير.
- يُستقلب بشكل ضئيل لذلك تكون السمية النسيجية نادرة.
- لا يُستعمل في التخدير طويل الأمد.

جدول عرضه الدكتور وقمنا بترجمته للعربي

	<i>Halothane</i>	<i>Enflurane</i>	<i>Isoflurane</i>
 Arrhythmias	Increased	—	—
 Sensitivity to catecholamines	Increased	Slightly increased	—
 Cardiac output	Decreased	Decreased then recovers	Decreased
 Blood pressure	Decreased	Decreases then recovers	Decreased
 Respiratory reflexes	Inhibited	Inhibited	Initial stimulation
 Hepatic toxicity	Some risk	Low risk	Low risk

إيزوفلورين	إنفلورين	الهالوتان	
—	—	زيادة	اضطرابات القلب
—	زيادة خفيفة	زيادة	حساسية القلب للكاتيكولامينات
نقصان	نقصان ثم تعافي	نقصان	نتاج القلب
نقصان	نقصان ثم تعافي	نقصان	الضغط الدموي
تنبيه أولي	نقصان	نقصان	المنعكسات التنفسية
مخاطر قليلة	مخاطر قليلة	بعض المخاطر	سمية الكبد

أوفر فيو * __ *

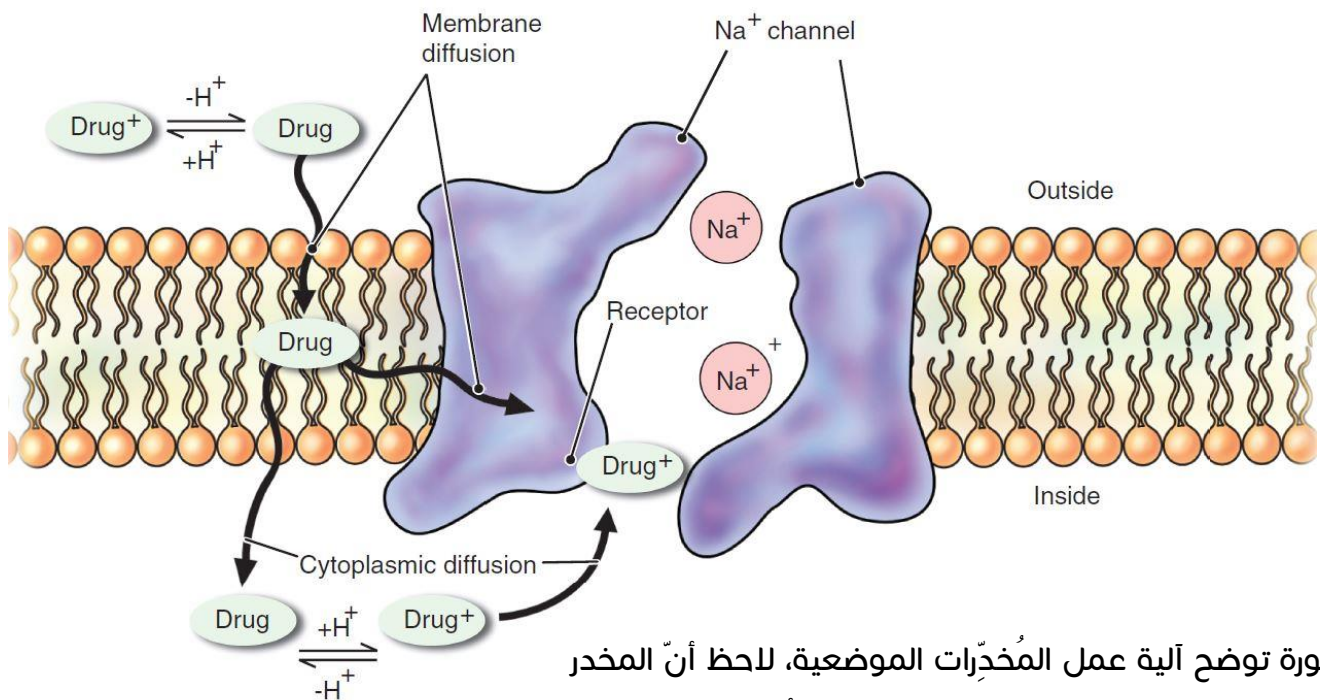
المخدر	زمن الكمون	الصحو	تأثيرات جانبية	ملاحظات
أكسيد الآزوت (بروتوكسيد الآزوت) Nitrous Oxide (N ₂ O)	قصيرة	صحو سريع	تثبيطاً لنقي العظم بالاستعمال المديد	قدرة مخدرة ضعيفة، يستخدم لإحداث فقدان في الوعي. أقل المخدرات الاستنشاقية إحداثاً للسمية الكبدية.
الهالوتان Halothane	طويلة نسبياً	صحو بطيء	التأثيرات القلبية زيادة في الصيب الدموي الدماغى ترفع حروري خبيث التهابات كبدية سامة عند البالغين	مخدر قوي ومسكن ضعيف إضافة: يزيد من حساسية القلب للكاتيكولامينات
الإنفلوران Enflurane	أسرع من الهالوتان	أسرع من الهالوتان	فرط تنبّه في الجهاز العصبي المركزي	تأثيره أقل من الهالوتان على القلب ودرجة أكبر من الارتخاء العضلي
الأيذوفلوران Isoflurane	أسرع من الهالوتان	أبطأ من الهالوتان	هبوطاً في الضغط الشرياني	لا يسبب اضطراباً في نظم القلب ولا يزيد حساسية القلب للكاتيكولامينات

-	تثبيط قلبي وعائي واضطراب في نظم القلب	الأسرع	-	السيفوفلوران Sevoflurane
يتميز برائحة لاذعة ويسبب تهيجا في الطرق الهوائية	ينقص المقاومة الوعائية	أسرع من ال Isoflurane	أقصر من ال Isoflurane	الديسفلوران Desflurane

بعد أن انتهينا من الحديث عن المُخدّرات العامة ننتقل للحديث عن المُخدّرات الموضعية..

ثانياً: المُخدّرات الموضعية Local Anesthetics

- المُخدّرات الموضعية هي مواد دوائية تستعمل موضعياً لإيقاف أو تعطيل النقل في الألياف العصبية المحيطية بشكل مؤقت وقابل للرجوع (أي قابل للعكس).
- يرتبط النقل العصبي على طول الألياف العصبية بالتبدلات في المعامل الكهربائي (فرق الكمون) على طرفي غشاء الخلية العصبية نتيجة التداخل بقنوات الصوديوم.
- تثبط المُخدّرات الموضعية النقل العصبي في مكان تطبيقها، نتيجة حصر قنوات الصوديوم في الخلية العصبية مؤدية إلى منع توليد وانتشار كامن الفعل، وبالتالي إنقاص النقل العصبي.
- تثبط المُخدّرات الموضعية ناقلية الصوديوم نتيجة تأثيرها على **النتوء (الوجه الداخلي)** لقناة الصوديوم، أرشيف: وهذا يفسر ضرورة دخول المادة المخدرة الموضعية إلى داخل الخلية لكي تقوم بتأثيرها.



✚ تمتلك جميع المُخدِّرات الموضعية بنية كيميائية وآلية تأثير مشتركة وتختلف فيما بينها بـ:

1. قدرة التخدير الموضعي.
2. فترة الكمون.
3. فترة التأثير.
4. السمية.

✚ يتم اختيار الدواء الموضعي وفقاً لـ:

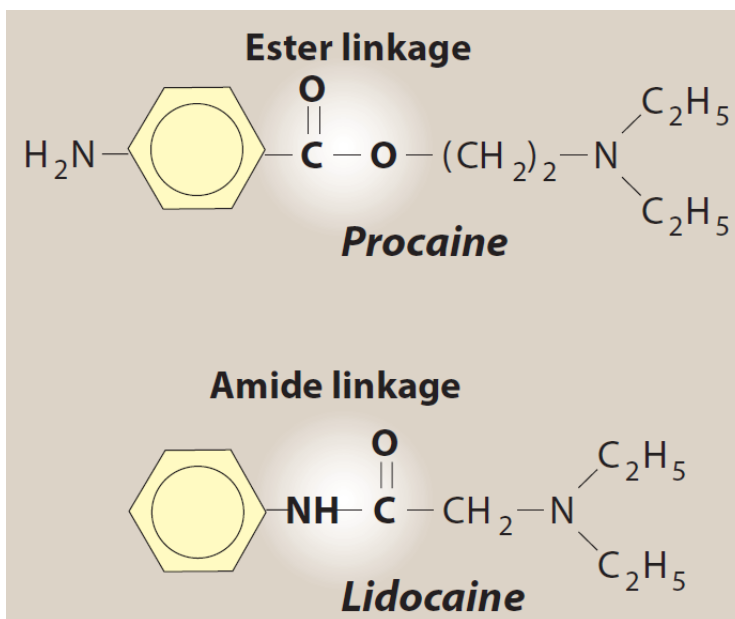
- 1) خصائصه الفيزيوكيميائية.
- 2) نوع التخدير المراد.

الفقرتين التاليتين وردت في السلايدات فقط ولم يذكرها الدكتور...

التركيب الكيميائي للمُخدِّرات الموضعية (سلايدات)

إنَّ التركيب الكيميائي للمُخدِّرات الموضعية متجانس ويتألف من 3 أجزاء:

- 1) مجموعة محبة للدهم: (حلقة عطرية من نموذج حمض البنزويك أو بارا أمينو بينزويك) ذات دور رئيسي في انتشار وثبت الدواء.
- 2) سلسلة كربونية متوسطة: (ذات وظيفة إستيرية، إيتيرية، أو أميدية) ولطول سلسلتها أهمية فهو يحدد قابلية انحلالها في الدهم، بينما قصر السلسلة يحدد قابلية انحلالها في الماء ونتيجة لذلك تتحدد القدرة التخديرية والسمية للجزيئة الدوائية.
- 3) مجموعة قابلة للتشرد للماء: (أمين رباعي ونادراً ثنائي، مشتقات الكحول الإيثيلي أو حمض الأسيتيك) وهذه تحدد التوزع الدموي والانتشار وتشرد الجزيئة.



الصورة جانباً توضح بنية كل من البروكائين والليدوكائين (للاطلاع)



فعالية المُخدِّرات الموضعية (سلايدات)

تحدد فعالية المخدر بثلاث خصائص هي:

1. قابلية الانحلال بالدم:

كلما ارتفعت كانت الجزيئة قوية التأثير.

إن الصفة الكارهة للماء لجزيئة ما تزيد من قدرتها (أي دخول سهل للجزيئة إلى الخلية)،

وتقصر من فترة تأثيرها، فالمُخدِّرات الموضعية التي تحوي رابطة إستيرية تميزه بسهولة بواسطة الإستيراز البلاسمية، مما يقصر من فترة تأثيرها.

2. التثبت على البروتينات النسيجية:

تؤثر على الامتصاص وفترة التأثير.

3. الـ pKa:

يجب على المُخدِّرات الموضعية أن تجتاز الغشاء الخلوي بشكلها المعتدل²⁶ ومن هنا جاءت أهمية الـ pKa والـ pH لخارج وداخل الخلية.

تمثل الـ pKa النسبة بين الشكل المتشرد وغير المتشرد²⁷، فكلما كانت مرتفعة كان الجزء الحر الذي يعبر الأغشية العصبية قليلاً وتكون فترة التأثير طويلة.

ملاحظة: التقبض الوعائي المطول يزيد من فترة تأثير المخدر الموضعي (نقص التوزيع الجهازي) وهذا ما حصل عليه لدى إضافة مقبض وعائي (Adrenalin, Noradrenalin).

التأثيرات الفارماكولوجية للمُخدِّرات الموضعية

✓ التأثير الرئيس لهذه الأدوية هو التخدير الموضعي، إذ تُحقّق لدى تطبيقها وقفاً مؤقتاً للنقل العصبي يتجلى بالمظاهر التالية في منطقة التطبيق: زوال حس الألم، ارتخاء العضلات، فقد المنعكسات.

✓ تبدي المُخدِّرات الموضعية تأثيرها بشكل عكوس.



²⁶ أي المحب للدمس كون الغشاء الخلوي فيه نسبة كبيرة من الدمس.

²⁷ للاطلاع: تذكر:
$$pKa = -\log \frac{[A^-][H^+]}{[AH]}$$

- تختلف سرعة ظهور وفترة التأثير باختلاف المادة المُستعملة وتركيزها، فالتراكيز الكافية تثبّت كل الألياف العصبية (الحسية والحركية الذاتية²⁸) "شاهد الإضافة وجدولها".
- يتناول تأثيرها أولاً الألياف ذات القطر الصغير وغير المغمدة²⁹ "شاهد الإضافة وجدولها".
- يأخذ غياب الحس التسلسل الآتي:** حس الألم ثم حس الحرارة اتجاه البرودة ثم حس الحرارة اتجاه السخونة ثم حس اللمس السطحي ثم العميق.

أما عودة الحس فتأخذ التسلسل المعاكس.

إضافة: أفعال المخدرات الموضعية على الألياف العصبية (مقتبسة من مرجع)

- تذكر أنّ الألياف العصبية تقسم لعدة أنواع حسب حجمها وعملها، وهي: A, B, C.
- المخدرات الموضعية آمنة وفعّالة لأنها تستهدف الألياف الأصغر (A δ , B, C) المسؤولة عن حس الألم والحرارة والوظائف الذاتية، دون أن تؤثر على الوظائف الحركية والحس العميق (A α , A β , A γ).

جدول يوضح أنواع الألياف العصبية ووظائفها وأحجامها وتغميمدها بالنخاعين ومدى تأثير المخدرات الموضعية عليها حسب خصائصها سابقة الذكر (للفهم)

Fiber type		Function	Diameter (μm)	Myelination	Sensitivity to block
Type A	Alpha	Proprioception, motor	12-20	Heavy	+
	Beta	Touch, pressure	5-12	Heavy	++
	Gamma	Muscle spindles	3-6	Heavy	++
	Delta	Pain, temperature	2-5	Heavy	+++
Type B		Preganglionic autonomic	<3	Light	++++
Type C	Dorsal root	Pain	0.4-1.2	None	++++
	Sympathetic	Postganglionic	0.3-1.3	None	++++

²⁸ إضافة: إن المخدرات الموضعية قد تشل الإشارات العصبية الحركية في التراكيز الكبيرة.

²⁹ أرشيف: لأن غمد النخاعين يشكل عائقاً إضافياً لدخول المادة المخدرة الموضعية لليف العصبي.

التأثيرات الأخرى للمُخدّرات الموضعية

- ◀ تمتلك جميع المُخدّرات الموضعية المشتقة من Cocaine فعلاً موسعاً للأوعية باستثناء الكوكائين (لأنه مقلد ودي غير مباشر)، لذلك تُشرك المُخدّرات الموضعية عادةً مع مادة مقبضة للأوعية (الأدرينالين غالباً) وذلك لمنع انتشار المادة المخدرة الموضعية بحيث تبقى بتركيز مرتفع في منطقة التطبيق أو الحقن (في التخدير الناحي والجذعي).
- ◀ لكن يُمتنع مشاركة المُخدّرات الموضعية مع مقبض وعائي في التخدير الموضعي للنهايات (الأصابع، الأذن، القضيب)، خشية حدوث تنخر بنقص التروية.

ما هي العلامات السريرية المشاهدة إذا تم انتشار المادة المخدرة الموضعية جهازياً؟

(1) تأثيرات موسعة للأوعية.

(2) تأثيرات قلبية: (نقص القدرة التقلصية والنقل القلبي) تتظاهر بهبوط في الضغط الشرياني وأحياناً حدوث الصدمة.

(3) تأثيرات عصبية: (رجفان يليه اختلاجات) تُعزى إلى التثبيط اللاصطفائي للمراكز الدماغية المثبطة الذي يتظاهر بتنبيه ينتهي بوقف التنفس.

جدول عرضه الدكتور يوضح أهم المُخدّرات الموضعية ومقارنة بينها، ذكر الدكتور أن ما يهمنا من هذا الجدول أول عمودين (ما وُضع جانبه *)

الدواء	سرعة البدء *	مدة التأثير *	النفوذية	التأثيرات الجانبية	نصف العمر الحيوي	ملاحظات
كوكائين Cocaine	متوسطة	متوسطة	جيدة	تأثيرات قلبية وعائية، تأثيرات عصبية مركزية.	تقريباً ساعة	نادر الاستعمال، فقط بخاخ للطرق النفسية العلوية.
بروكائين Procaine	متوسطة	قصيرة	ضعيفة	مثل Cocaine	أكثر من ساعة	أول مخدر موضعي صناعي، وتوقف استعماله.

يستعمل بشكل واسع في التخدير الموضعي. يعطى في اضطرابات النظم.	تقريباً ساعتين	مثل Procaine (ولكن تأثيرات عصبية أقل).	جيدة	متوسطة	سريعة	ليدوكائين Lidocaine ³⁰ ميبيفاكائين Mepivacaine
يُستعمل خاصة في التخدير القطني وتخدير القرنية.	تقريباً ساعة	مثل Lidocaine	معتدلة	متوسطة	سريعة	تتراكائين Tetracaine ³¹ (Amethocaine)
يُستعمل بشكل واسع (مدة تأثيره طويلة).	تقريباً ساعتين	مثل Procaine لكن التأثيرات القلبية أكبر	معتدلة	طويلة	بطيئة	بوبيفاكائين Bupivacaine روبيفاكائين Ropivacaine
يُستعمل بشكل واسع.	تقريباً ساعتين	غير موسع للأوعية	معتدلة	متوسطة	متوسطة	بريلوكائين Prilocaine

جدول رتبنا فيه المُخدّرات الموضعية سابقة الذكر حسب سرعة بدء التأثير وذكرنا جانبه مدة التأثير:

مدة التأثير	المخدر	بدء التأثير
متوسطة	Lidocaine Mepivacaine	سريعة
متوسطة	Tetracaine (Amethocaine) (سلايد)	
متوسطة	Cocaine	معتدلة
متوسطة	Prilocaine	
قصيرة	Procaine	
طويلة	Bupivacaine Ropivacaine	بطيئة

³⁰ للاطلاع: له اسم آخر هو lignocaine.

³¹ حسب المرجع المقّتبس منه هذا الجدول فإن الـ Tetracaine له سرعة بدء بطيئة جداً وزمن تأثير طويل.

طرق تطبيق المُخدِّرات الموضعية

تطبَّق المُخدِّرات الموضعية بالطرق التالية:

التخدير السطحي:

- يُستخدَم الشكل غير المشرد **ضمن مراهم زيتية** للتطبيق على الجلد أو ضمن **هلام عاطل** للتطبيق على المخاطيات (عين، فم، أنف، شرج، مهبل...).
- لا تستعمل هنا المُخدِّرات الموضعية التي لا تكون فعالة إلا بتركيز عالية (Procaine).
- قال الدكتور: عادةً التطبيق على جلد سليم غير مجدي وفعاليته معدومة تقريباً (حيث يمنع الجلد السليم دخول المخدر عبره) إلا في حال وجود أذية بالجلد فينتشر الدواء.

التخدير الارتشاحي:

- يتم بالزرق (الحقن) ضمن الأدمة أو تحت الجلد عندما يُراد **وقف النقل في النهايات العصبية** وحصرها ضمن المنطقة.
- لا تستعمل هنا المُخدِّرات الموضعية القوية التي تملك قدرة سامة كبيرة.

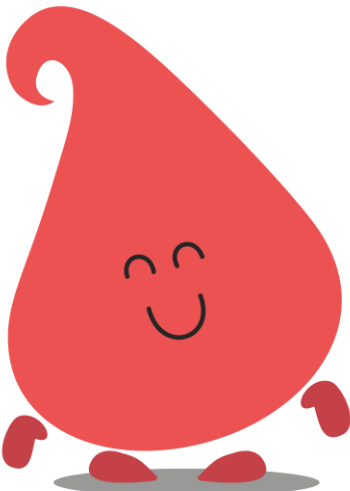
التخدير الوطلي (النقلي):

- حيث تحقن المادة المخدرة الموضعية بجوار العصب (السنّي، الوجهي) أو بجوار جذوع عصبية (الضفيرة العضدية) أو عقد عصبية فقرية قطنية (التخدير القطني) أو ألياف شوكية بين الفقرات (التخدير خارج الجافية).

الاستعمالات السريرية للمُخدِّرات الموضعية

يُستفاد من تطبيق المُخدِّرات الموضعية في الحالات التالية:

- 1) عمليات السبر التنظيري (تنظير هضمي علوي، تنظير مثانة، ...).
- 2) التداخلات الجراحية الموضعية (كعمل جراحي على الطرف السفلي).
- 3) الجراحة الصغرى (كالخياطة).
- 4) طب الأسنان (التدابير العلاجية وعمليات الاستئصال).



التأثيرات الجانبية للمُخدِّرات الموضعية

✳ يندُر مشاهدة حوادث تحسسية (أليرجائية) نتيجة استعمال المُخدِّرات الموضعية.

✳ لكن قد ينجم عن زيادة المقدار المُطبق (التركيز) أو انتشار المادة المخدرة الموضعية جهازياً (كما ذكرنا سابقاً) المظاهر التالية:

1. **تأثيرات قلبية وعائية:** تشمل بصورة رئيسية تثبيط القدرة التقلصية للعضلة القلبية وتوسع وعائي الأمر الذي يؤدي إلى هبوط الضغط الشرياني.
2. **تأثيرات عصبية مركزية:** تهيج، تخليط، رجفانات تتطور تدريجياً إلى اختلاجات موضعية ثم معممة وأحياناً بحالات نادرة يتوقف التنفس.

جدول يوضح أهم المُخدِّرات الموضعية مع طريقة استعمالها

✳ تابع الجدول وأمكنة الحقن وأنواع المُخدِّرات مع الصورة بعد الجدول:

طريقة التطبيق	الاستعمالات السريرية	أنواع المُخدِّرات الموضعية	ملاحظات
تخدير سطحي Surface Anaesthesia	<ul style="list-style-type: none"> • تطبق على الأغشية المخاطية: الأنف، الفم، الشجرة القصبية، القرنية، السبيل البولي. • غير فعال على الجلد³². 	lignocaine ³³ tetracaine dibucaine benzocaine cocaine ³⁴	يخشى من خطر التسمم الجهازى عندما تكون التراكيز عالية أو مجال التطبيق واسعاً.

³² Additional information: Surface anaesthesia does not work well on the skin, although a non-crystalline mixture of lidocaine and prilocaine (eutectic mixture of local anaesthetics or EMLA) has been developed for application to the skin, producing complete anaesthesia in about 1 h.

³³ Lignocaine also known as Lidocaine.

³⁴ ذكر بالسلايد، ولم يُذكر بهرج Rang and Dales Pharmacology المقتبس منه هذا الجدول.

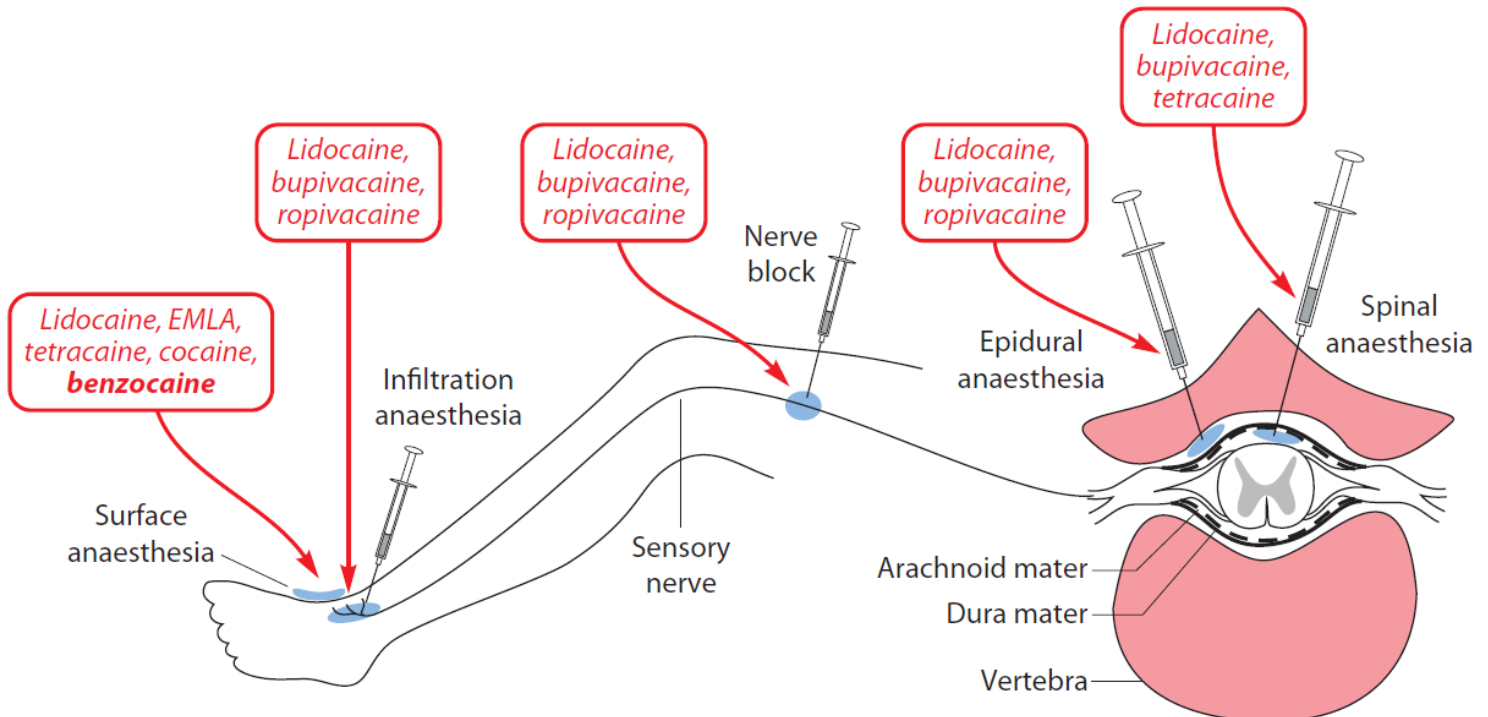
<ul style="list-style-type: none"> • تُستعمل فقط لتخدير المجالات الصغيرة (خشية التسمم الجهازى). • يضاف الأدرينالين أو Felypressin، كمقدمات وعائية. • لا تُستعمل في تخدير الأصابع³⁵. 	الغالبية	<ul style="list-style-type: none"> • حقن مباشر في النسيج لتكون بتماس الألياف والنهايات العصبية. • يُستعمل في الجراحات الصغرى. 	تخدير ارتشاحي Infiltration naesthesia
<ul style="list-style-type: none"> • يخشى من خطر التسمم الجهازى. • يتضاءل الخطر عندما يحافظ على المنطقة مضغوطة لمدة 20 دقيقة على الأقل³⁶. 	Lignocaine Prilocaine	يُستعمل في جراحات الأطراف.	تخدير وريدي منطقي Intravenous regional Anaesthesia
<ul style="list-style-type: none"> • تكون بداية التخدير بطيئة. • يمكن زيادة مدة التخدير بإضافة مقبض وعائى. 	الغالبية	التسكين يتم الحقن بجوار الجذور العصبية. يُستعمل في الجراحة، طب الأسنان.	تخدير حاصر للأعصاب Nerve block Anaesthesia
<p>يخشى بشكل رئيس من بقاء القلب وانخفاض الضغط الشرياني (حصر ودي)، تثبيط التنفس، حصر بولي.</p>	Lignocaine Tetracaine ³⁷	<ul style="list-style-type: none"> • تحقن في المسافة تحت العنكبوتية. • يُستعمل في جراحات البطن والحوض والأطراف (عندما لا يستطب استعمال المخدرات العامة). 	تخدير قطني Spinal Anaesthesia

³⁵ إضافة: لا تُستعمل لتخدير الأصابع خشية حدوث نقص تروية.

³⁶ في هذه الطريقة نقوم بحقن المخدر ضمن الوريد ولكن يُخشى من انتشاره جهازياً لذا نقوم بربط الوريد لمدة أقصاها 20 دقيقة للمحافظة على المخدر بالمنطقة المطلوبة، ولكن يُمنع ربط الوريد لمدة تتجاوز الـ 20 دقيقة خوفاً من حدوث نقص التروية.

³⁷ ذكر بالسلايد ولم يُذكر بالمرجع.

تخدير خارج الجافية Epidural Anaesthesia	<ul style="list-style-type: none"> • تحقن خارج الجافية وتحصر الطريق الشوكي. • الاستطبات مشابهة للتخدير القطني، تستعمل أيضاً للولادة بدون ألم. 	Lignocaine bupivacaine	تتشابه مع التخدير القطني لكنها أقل احتمالاً ³⁸ .
--	---	---------------------------	---

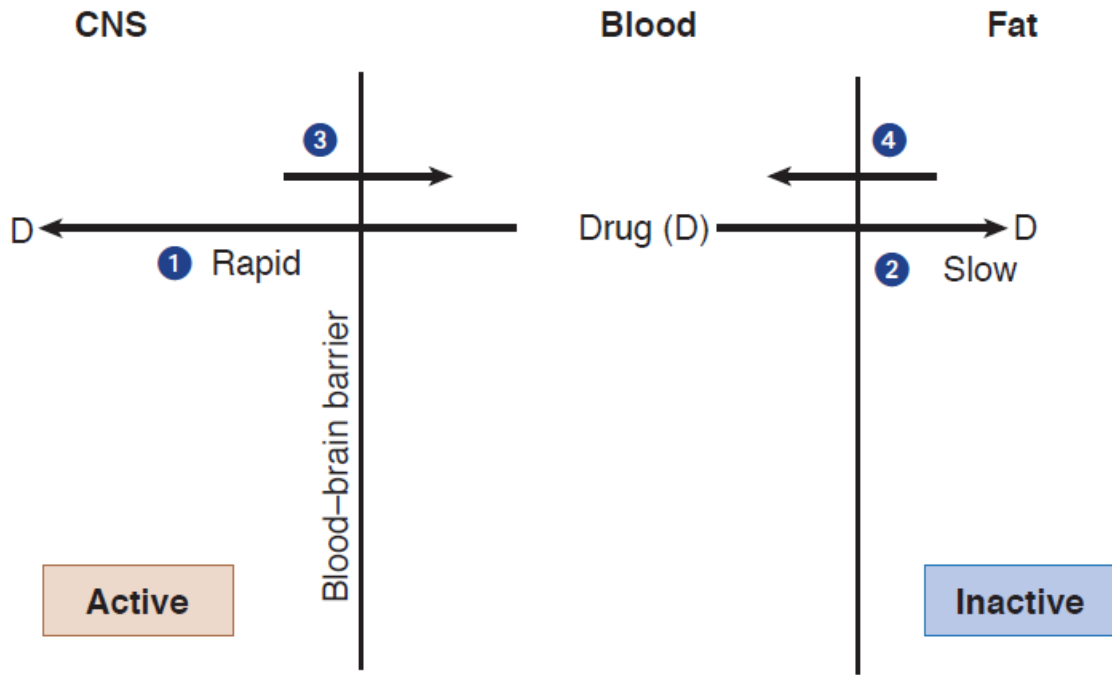


صورة توضح أنواع الحقن وأشهر المُخدِّرات الموضعية المستخدمة بكل طريقة

Kaplan: Redistribution (see the next picture)

- ✓ In addition to crossing the blood-brain barrier (BBB), lipid-soluble drugs redistribute into fat tissues prior to elimination.
- ✓ In the case of CNS drugs, the duration of action of an initial dose may depend more on the redistribution rate than on the half-life. With a second dose, the blood/fat ratio is less; therefore, the rate of redistribution is less and the second dose has a longer duration of action.

³⁸ كُتب بالاسلايد (تحملاً) ولكن بالمرجع probable.



صورة توضح عود التوزع

فيديوهات كابلان:

- ✓ Pharm01_Raymon_Sec04_Ch04a_GeneralAnesthesia
- ✓ Pharm01_Raymon_Sec04_Ch04b_LocalAnesthesia

نهاية المحاضرة * __ *

لا تنسونا من صالح دعائكم * __ *

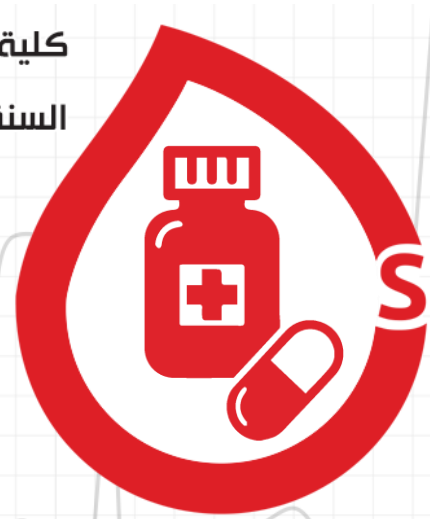


CNS: المنومات ومضادات الاكتئاب

د. سفير حبيب

16

18/04/2018


RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم..

نتابع معكم في هذه المحاضرة لتتكم عن مجموعة جديدة من الأدوية ألا وهي
المنومات ومضادات الاكتئاب، باسمه تعالى نبدأ..

الفهرس

العنوان	رقم الصفحة
مقدمة	2
البنزوديازيبينات	3
الباريتورات	11
مضادات الاكتئاب	16
المثبطات الانتقائية لعود التقاط السيروتونين	20
مثبطات عود التقاط السيروتونين والنوادرينالين	22
مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة	25
مثبطات MAOI	28
ضوابط استعمال الأدوية المضادة للاكتئاب	32
Overview	33

هناك الكثير من المعلومات في هذه المحاضرة عبارة عن سلايدات ولم يتطرق لها
الدكتور لكن ننوه إلى أن الكثير منها ورد في أسئلة الدورات لذلك ننصح بعد
إهمال أي معلومة:3

المنومات وحالات القلق

Hypnotics and Anxiolytics

مقدمة عامة

🧠 **المنومات hypnotics** هي مواد تحدث هموداً في المراكز العليا من الجملة العصبية المركزية مؤديةً إلى إحلال نوم يشبه إلى حد كبير النوم الطبيعي.

🧠 **النوم** هو حالة من اللاوعي أو تعطيل مؤقت للوعي، يتميز بظهور موجات دماغية خاصة تتصف بظهور طورين¹:

1. طور الموجات البطيئة: يمثل 80 ٪ من فترة النوم الكلي.
 2. طور الموجات السريعة: يدعى نوم الريم (REM) Rapid Eye Movement، يمثل 20 ٪ من فترة النوم الكلية متداخلاً في طور الموجات البطيئة.
- 🧠 تؤدي عدة نواقل عصبية دوراً في النوم، أهمها:

Acetylcholine ♥

Noradrenalin ♥

GABA ♥

Serotonin ♥

تحدث المنومات إذا ما استعملت بمقادير متزايدة التأثيرات التالية:

تهدئة ← نوم ← فقد المنعكسات ← سبات ← موت

🧠 **القلق anxiety** هو حالة من التوتر أو الانزعاج أو الخوف الذي يكون أحياناً مجهول السبب.

🧠 يُعدّ القلق أكثر الاضطرابات النفسية شيوعاً (الحالات الخفيفة من القلق شائعة في الحياة اليومية، وهي لا تحتاج إلى معالجة).

🧠 تعالج حالات القلق الشديدة المزمنة أو المتوسطة التي تستمر فترة من الزمن بالأدوية المضادة للقلق antianxiety (تدعى أيضاً حالات القلق anxiolytic أو المهدئات الصغرى minor tranquilizers).

🧠 معظم الأدوية المضادة للقلق تتميز بتأثير مهدئ أو مرن sedative، لذلك تستعمل معظم هذه الأدوية سريراً كمنومات hypnotics أو كمضادات للقلق ولذلك تمتلك بعض هذه الأدوية فعالية مضادة للاختلاج anticonvulsant.

¹ شاهد الفيديو في الصفحة التالية لتتوضح الأطوار.



فيديو يوضح أطوار النوم يُنصح
بمشاهدته *-*

تصنيف المنومات

تشمل المنومات hypnotics عدة مجموعات دوائية متغايرة كيميائياً أهمها:

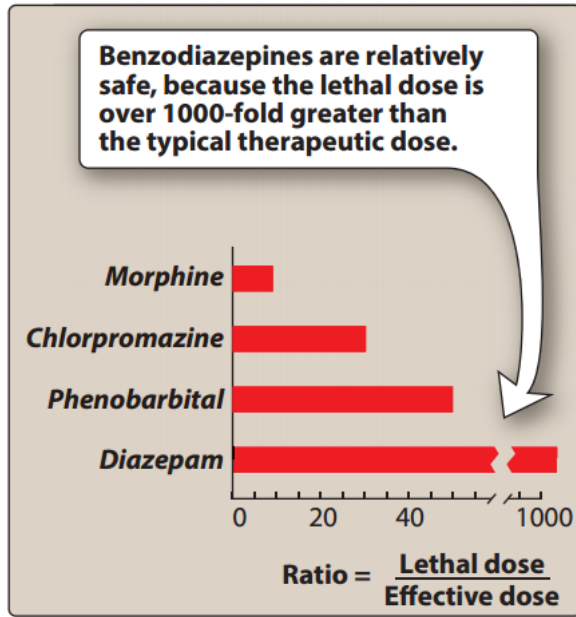
1. البنزوديازيبينات benzodiazepines ومشابهاتها.
2. البريتورات barbitorates المنومة.
3. المنومات المشابهة للغابا.
4. مضادات الهيستامين antihistamines.
5. أدوية متفرقة.

لنتناول كل مجموعة من المجموعات السابقة بشيء من التفصيل..

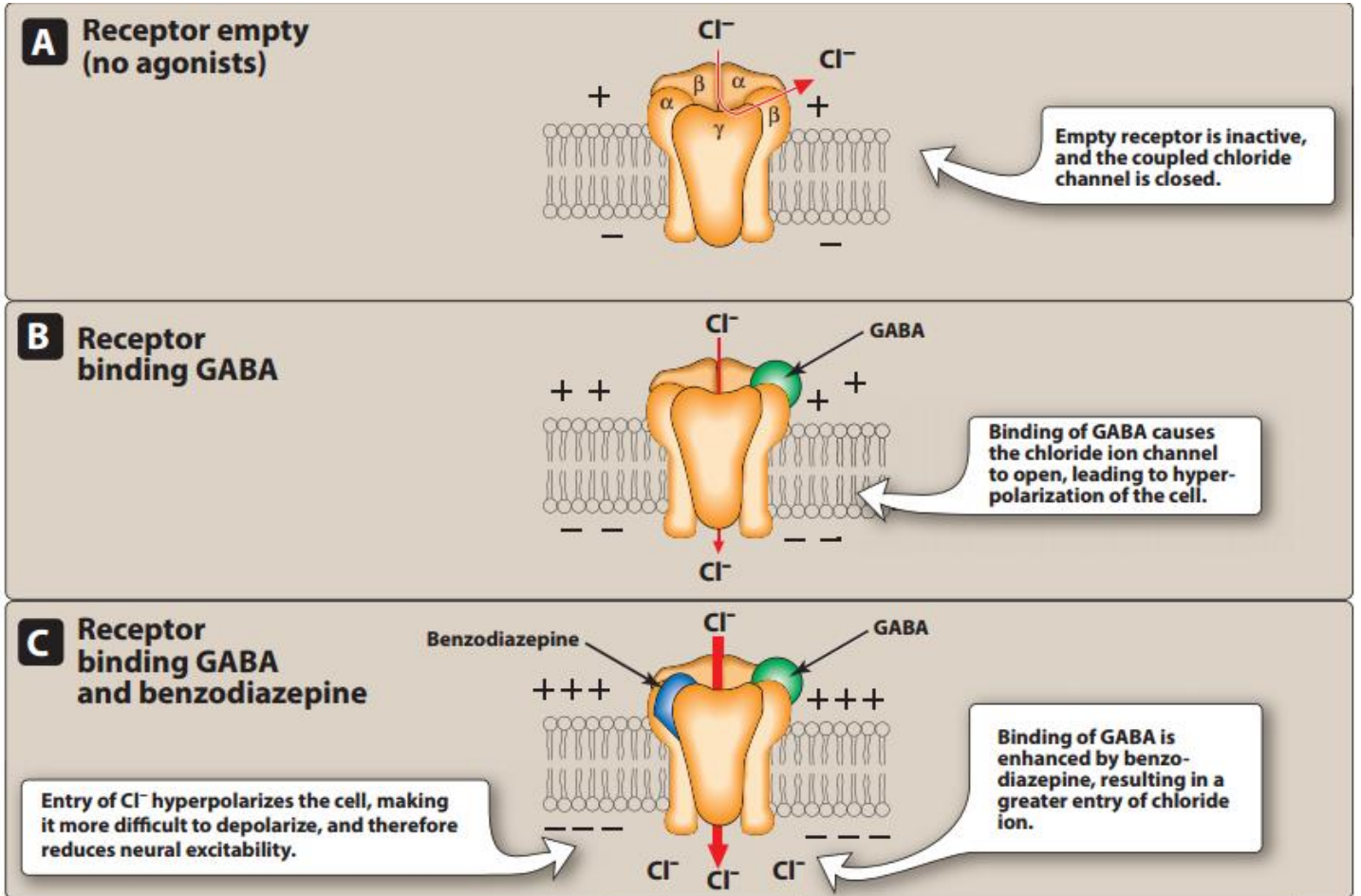
البنزوديازيبينات Benzodiazepines

- ♥ تعتبر البنزوديازيبينات benzodiazepines أكثر مضادات القلق استعمالاً، حيث حلت محل الـ barbiturates والـ meprobamate، لأنها أكثر أماناً وأكثر فعالية.
- ♥ ترتبط الـ benzodiazepines بمستقبلات الـ $GABA_A$ (الـ GABA هو الناقل العصبي الرئيسي المثبط، في الجهاز العصبي المركزي)، مؤديةً إلى زيادة فتح أقنية **الكلور** وحدوث **فِرط استقطاب** في الخلايا بعد المشابك.
- ♥ تتألف مستقبلات الـ GABA من ثلاث وحدات subunits (α , β , γ)².
- ♥ ترتبط الـ benzodiazepines على مواقع ارتباط خاصة على المستقبلات GABA (تدعى مواقع الارتباط هذه أحياناً مستقبلات البنزوديازيبينات BZ1).

² هذا ما ذُكر بلاسلايد لكن فعلياً تتألف هذه المستقبلات من خمس وحدات أهمها هذه الثلاثة المذكورة.



صورة من الليبنكوت توضح سبب الاعتماد حالياً على استعمال البنزوديازيبينات إذ تُعدّ نسبياً مأمونة لأن الجرعة المميتة تعادل ألف ضعف الجرعة العلاجية النموذجية.



صورة جميلة توضح آلية تأثير البنزوديازيبينات في مستقبلات GABA_A :

- 1- القناة في حالة خمول لعدم ارتباط GABA بها.
- 2- ارتباط GABA بمستقبلاته مما يؤدي لفتح قناة الكلور الشاردية مؤدياً إلى فرط استقطاب وحدوث الفعل التثبيطي GABA_A .
- 3- ترتبط البنزوديازيبينات (بوجود GABA على مستقبله) مما يؤدي لفتح قناة الكلور بشكل أشد، الأمر الذي يؤدي بدوره لحدوث فرط استقطاب أشدّ وتثبيط النقل بشكل أشدّ.

التأثيرات الفارماكولوجية للبنزوديازيبينات:

تتصف الـ benzodiazepines بتأثيرات فارماكولوجية مشتركة:

- ✿ تأثيرات حالة للقلق anxiolytic.
- ✿ تأثيرات منومة hypnotic.
- ✿ تأثيرات مضادة للاختلاج anticonvulsant.
- ✿ تأثيرات مرخية للعضلات muscle relaxant.
- ✿ تأثيرات مُحَدِّثَة للنسيان amnesic قصير الأمد.

← يمتاز بعض الـ benzodiazepines بتأثير فارماكولوجي مسيطر دون الآخر وهذا ما يحدد استعمالها السريري وتأثيراتها غير المرغوبة.

← تختلف البنزوديازيبينات فيما بينها من حيث سرعة ومدة التأثير وهذا ما يحدد نوعية الاستعمال.

الاستعمالات السريرية للبنزوديازيبينات:

1. حالات القلق المختلفة.
2. اضطرابات النوم.
3. **النوبات الاختلاجية:** يمكن استعمال العديد من الـ benzodiazepines في معالجة نوبات الصرع epilepsy، كما يمكن استعمالها أحياناً في المعالجة الحادة لسحب الكحول alcohol withdrawal والوقاية من النوبات المرتبطة بسحب الكحول³.
4. **التشنجات العضلية:** يُستعمل الديازيبام diazepam في معالجة تشنجات العضلات الهيكلية.
5. **إحداث النسيان amnesia:** استعمال الـ benzodiazepines قصيرة التأثير مثل الميدوزولام midazolam لبدء التخدير، أو تحضير المريض لبعض الإجراءات التشخيصية المزعجة (تنظير القصبات، تنظير هضمي، المعالجة السنية).



³ أضاف الدكتور أيضاً اختلاجات حرورية واختلاجات لها علاقة باضطراب الشوارد أو اضطرابات استقلابية.

لنتحدث الآن عن أنواع البنزوديازيبينات:

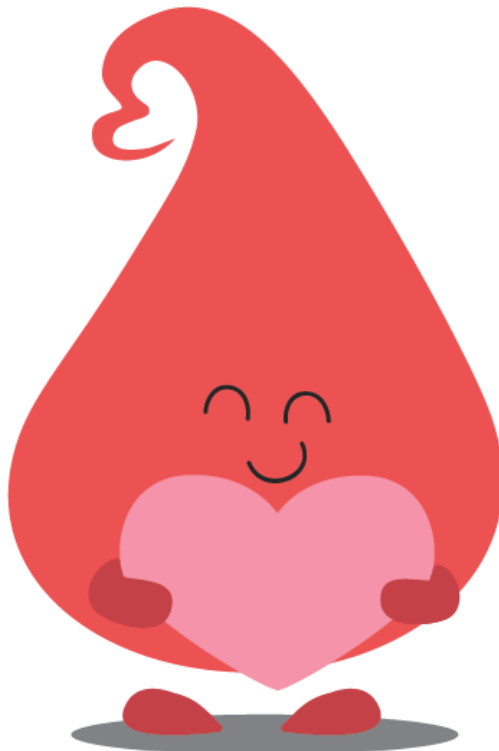
1. البنزوديازيبينات المنومة:

على الرغم من أن جميع ال benzodiazepines تمتلك تأثيرات مركنة ومهدئة، فهي لا تستعمل كلها في معالجة اضطرابات النوم. تطيل ال benzodiazepines المنومة زمن النوم الكلي وتُنقص الزمن اللازم لحدوث النوم، كما تُنقص زمن النوم المتناقص (نوم الريم)، لكن استعمالها المطول يُضعف تأثيرها المنوم مع الزمن.

تحدث البنزوديازيبينات نوماً يشبه النوم الطبيعي من حيث التخطيط الدماغى الكهربائى. أكثر ال benzodiazepines استعمالاً في اضطرابات النوم:

1. الفلورازيبام flurazepam ذي التأثير المديد.
2. التيمازيبام temazepam ذي التأثير المتوسط.
3. التريازيبام triazolam ذي التأثير قصير الأمد.

- تيما بتحب القهوة وسط، راحت بعدها تعبى بنزين وبعدا تقطف وردة الها ريحة دائمة، قام وقعت عليها التريا بسرعة ونامت.
- تيما: تيمازيبام وسط: تأثيره متوسط ، وردة: فلورازيبام ريحة دائمة: تأثيره مديد ، التريا: تريازولام بسرعة: تأثيره قصير الأمد ، بنزين: بنزوديازيبينات ، نامت: منومات



أهم البنزوديازيبينات المنومة نذكرها في الجدول التالي⁵:

الاسم العلمي	الاسم التجاري	نصف العمر الحيوي (ساعة)	فترة التأثير
Alprazolam	(Xanax)*	12- 2	متوسطة
Bromazepam	(Lexotan)*	20- 10	متوسطة
Estazolam	(Nuctalon)*	24- 10	متوسطة
Flunitrazepam	(Rohypnol)*	20	متوسطة
Loprazolam	(Havlane)*	8	قصيرة
Lorazepam	(Ativan)*	20- 10	متوسطة
Temazepam	(Normison)*	8	قصيرة ⁴
Triazolam	(Halcion)*	3- 2	قصيرة جداً
Midazolam	(Versed)*	3	قصيرة جداً
Quazepam	(Doral)*	39	طويلة
Flurazepam	(Dalmane)*	72- 24	طويلة

■ كان في **استاز** اسمو **مازن** عندو **قلب زلم**، حب وحدة اسما **تيما** ف راح هداها **وردة** و**تريا**، وعاملها مثل **الملكة (الكوين)**، ومرة **بنص الليل** راح عبا **ينزين** وأخذها **عالأوبرا** وسمعها عزف **الفلوت والناي قام نامت**.

■ استاز: Estazolam ، مازن: Bromazepam ، قلب زلم: Alprazolam ، تيما: Temazepam
 ■ وردة: Flurazepam ، تريا: Triazolam ، الملكة (كوين): Quazepam ، بنص الليل: Midazolam
 ■ اوبرا: Loprazolam ، الفلوت والناي: Flunitrazepam ، نامت: منومات ،
 بنزين: البنزوديازيبينات

⁴ الدكتور معتبر القصيرة تقريباً متوسطة: 3 وبالدورات معتبرها متوسطة: 3.

⁵ نحن مطالبين فقط باسم الدواء العلمي وفترة التأثير (جابين بالدورات انو كل معايي متوسط فترة التأثير ماعدا: 3)

2. البنزوديازيبينات الحالة للقلق:

- ♥ تتميز ال benzodiazepines بأنها فعالة في معالجة حالات القلق المختلفة.
- ♥ تفيد أيضاً في حالات القلق المرافقة لبعض أشكال الاكتئاب depression أو الفصام schizophrenia.
- ♥ يجب عدم استعمال مضادات القلق في حالات القلق الخفيفة المصادفة في الحياة اليومية.
- ♥ يجب استعمالها لفترة زمنية قصيرة (أقصر فترة زمنية ممكن) لتجنب حدوث الاعتياد addiction.
- ♥ عند الحاجة لمعالجة طويلة الأمد، يُفَضَّل استعمال الأدوية ذات التأثير المديد (lorazepam, clonazepam, diazepam)
- ♥ يكون ال alprazolam فعالاً في المعالجة قصيرة أو طويلة الأمد للاضطرابات الخوف panic disorders.

الحرائك الدوائية للبنزوديازيبينات

- ❖ تتميز ال benzodiazepines بأنها مُحببة للدسم، لذلك فهي تمتص بشكل سريع وكامل بعد الإعطاء الفموي.
- ❖ تستقلب معظم ال benzodiazepines بالميكروزومات الكبدية، حيث تتحول إلى مُستقلبات فعالة تُطرح في البول.
- ❖ تعبّر ال benzodiazepines المشيمة (يمكن أن تثبّط الجهاز العصبي المركزي للوليد إذا أُعطيت قبل الولادة)، كما أنها تمر عبر الحليب.
- ❖ استعمال جرعات كبيرة من ال benzodiazepines لمدة طويلة يمكن أن يؤدي إلى حدوث اعتماد dependence نفسي أو فيزيائي.
- ❖ الوقف المفاجئ ل benzodiazepines يؤدي إلى ظهور أعراض السحب withdrawal (تخليط، قلق، تهيج، عدم الراحة، أرق، توتر، نوبات اختلاجية في حالات نادرة)، لذلك يجب أن يكون التوقف تدريجي.



مشابهات البنزوديازيبينات

- 🧠 تتشابه مع ال benzodiazepines بتأثيراتها الفارماكولوجية وتختلف عنها بتركيبها الكيميائي وهي ترتبط مع مستقبلات البنزوديازيبينات BZ1.
- 🧠 تتميز بأن تأثيرها المركن **أقوى** من ال benzodiazepines.
- 🧠 لا تعدل بشكل جوهري مراحل النوم المختلفة، لذلك يمكن اعتبارها أفضل الأدوية المنومة.
- 🧠 من هذه الأدوية:

1. زولبيدم zolpidem.
 2. زاليبلون zaleplon.
 3. إسزوبيكلون eszopiclone.
- ← يمكن تثبيط تأثير هذه الأدوية باستعمال ال flumazenil⁶.

في كثير شغللات بتشبه البنزين باللون يا عزو، مثل الزيد مثلاً.
بنزين: بنزوديازيبينات، عزو: eszopiclone، باللون: zaleplon، الزيد: zolpidem.
لنتكلم عن ال Zolpidem..

زولبيدم Zolpidem:

- ✍ دواء مشابه ل benzodiazepines، يرتبط مع المستقبلات BZ1.
- ✍ لا يمتلك ال zolpidem تأثيرات مضادة للاختلاج anticonvulsant أو مرخية للعضلات muscle relaxant.
- ✍ يُمتص بشكل سريع بعد الإعطاء الفموي، وهو يتميز ببدء تأثير سريع ومدة تأثير قصيرة (2-3 ساعات)، لكن تتوفر حالياً مستحضرات مديدة التأثير.
- ✍ يُستقلب في الكبد بواسطة جمة السيتوكروم P450.
- ✍ الوقف المفاجئ لاستعمال ال zolpidem قد يسبب بعض أعراض السحب withdrawal.
- ✍ قد يظهر الأرق insomnia من جديد بعد وقف الدواء أي أن الحالة تزداد سوءاً.



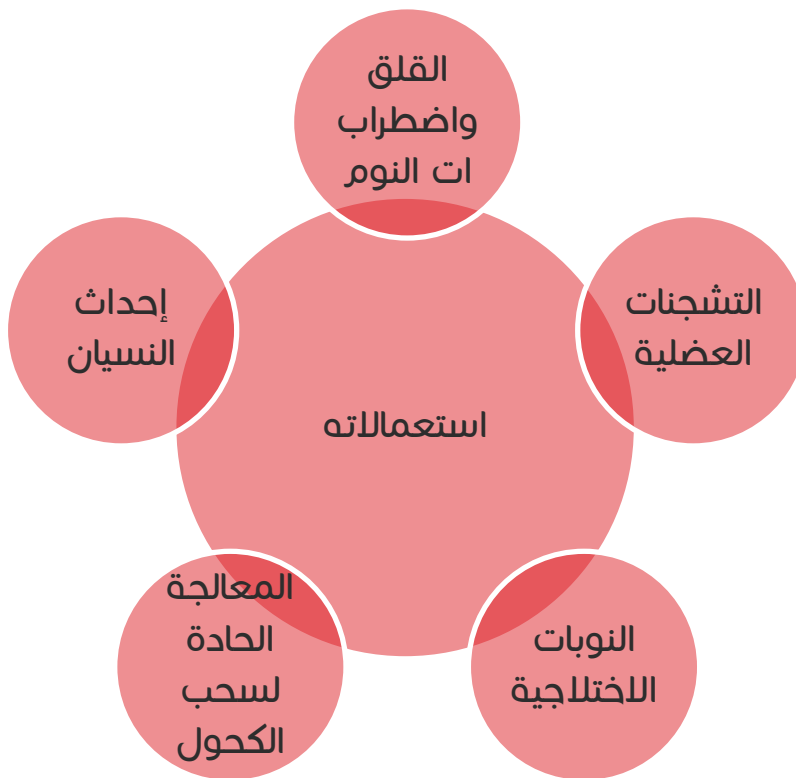
⁶ سنتكلم عنه ضمن فقرة معاكسات البنزوديازيبينات وهو المعاكس الوحيد.

معاكسات البنزوديازيبينات

- 🧠 flumazenil هو الدواء المعاكس **الوحيدي** ل benzodiazepines المُستعمل سريريًا.
- 🧠 يتميز بألفة عالية لمستقبلات ال benzodiazepines، حيث يقوم بتثبيطها بشكل **تنافسي**.
- 🧠 يعاكس ال flumazenil تأثيرات ال benzodiazepines المنومة والحالة للقلق.
- 🧠 يُعطى فقط بالطريق **الوريدي**، حيث يتميز ببدء تأثير سريع ومدة تأثير قصيرة (نصف عمره الحيوي حوالي ساعة).

▪ سمع **زين** عزف **الفلوت** بس **ما** نام. زين+الفلوت: flumazenil ، مانام: معاكس بنزوديازيبينات.

Benzodiazepines overview



♥ تعتبر ال benzodiazepines

أكثر مضادات القلق استعمالاً.

♥ ترتبط ال benzodiazepines

على مواقع ارتباط خاصة على

المستقبلات GABA.



البنزوديازيبينات المنومة

- flurazepam ذي التأثير المديد.
- temazepam ذي التأثير المتوسط.
- triazolam ذي التأثير قصير الأمد.

البنزوديازيبينات المضادة للقلق

- استعمالها لفترة زمنية قصيرة .
- عند الحاجة لمعالجة طويلة الأمد، يُفضّل استعمال الأدوية ذات التأثير المديد (lorazepam, clonazepam, diazepam)

معاكسات البنزوديازيبينات

- flumazenil هو الدواء المعاكس الوحيد.
- يُعطى فقط بالطريق الوريدي.

مشابهات البنزوديازيبينات

- تأثيراتها أقوى من البنزوديازيبينات.
- أفضل الأدوية المنومة.
- zolpidem zaleplon .eszopiclone

فترات تأثير أدوية البنزوديازيبينات المنومة:

جميعها متوسطة مدة التأثير ماعدا..

Quazepam+Flurazepam

طويلة

كان في وردة طويلة ع راس الملكة.

Triazolam+Midazolam

قصيرة جداً

وقعت التريا بنص الليل بسرعة.

لنتقل الآن للحديث عن المجموعة الثانية من المنومات ألا وهي الباربتورات..

الباربتورات Barbiturates

كانت ال barbiturates سابقاً الخيار الأول لتركين المريض وإحداث النوم، حيث تم استبدالها بال benzodiazepines (لأنها أكثر أماناً وأكثر فعالية).

آليات تأثير الباربتورات:

ينجم التأثير المنوم والحال للقلق ل barbiturates عن 3 آليات:

1. يمكن أن ترتبط بمستقبلات ال $GABA_A$ (بمواقع مختلفة عن ال benzodiazepines) مؤدية إلى زيادة فتح أقنية الكلور وحدوث فرط استقطاب في الخلايا بعد المشابك.

2. يمكن أن تحصر مستقبلات ال glutamate ذات التأثير المنبه.
 3. تحصر الجرعات العالية من ال⁷ phenobarbital قنوات الصوديوم.
- ← تؤدي التأثيرات السابقة إلى إنقاص الناقلية العصبية.

تصنيف الباربتورات حسب مدة تأثيرها:

- 👉 **الباربتورات قصيرة التأثير:** تتراوح مدة تأثيرها بين 3-8 ساعات، مثل بينتوباربيتال⁸ pentobarbital، سيكوباربيتال secobarbital، أموباربيتال amobarbital، وهي تملك تأثيرات مركنة ومنومة، لكنها **غير فعالة** كمضادة للقلق antianxiety.
- 👉 **الباربتورات مديدة التأثير:** مثل البنتوباربيتال phenobarbital الذي تزيد مدة تأثيره على 24 ساعة، وهو يفيد في معالجة النوبات الاختلاجية بشكل أساسي.
- 👉 **الباربتورات سريعة التأثير:** يتميز الثيوبنتال thiopental بـمدة تأثير قصيرة جداً (حوالي 30 دقيقة)، وهو يُستعمل وريدياً لبدء التخدير induction (بدء التأثير سريع خلال ثوان).

- بنتو لعمو سيكو **قصيرة**، بنتو: pentobarbital، عمو: amobarbital، سيكو: secobarbital.
- فينو (وينو) لعبة الباربي يلي ضليت عم لعب فيها **لساعات**، فينو: phenobarbital.
- **بنت ثيو بتليس بنطلونها** بسرعة كرمال تروح مشوار، thiopental سريع التأثير.

حركة وتأثير الباربتورات:

- 👉 تمتص ال barbiturates بعد الإعطاء الفموي، وتنتشر بشكل واسع.
- 👉 تستقلب في الكبد، وتطرح عن طريق الكلية.

الاستعمالات السريرية للباربتورات:

- 👉 التخدير anesthesia: يُستعمل ال thiopental وريدياً لبدء التخدير.
- 👉 النوبات الاختلاجية seizures: مثل ال phenobarbital.

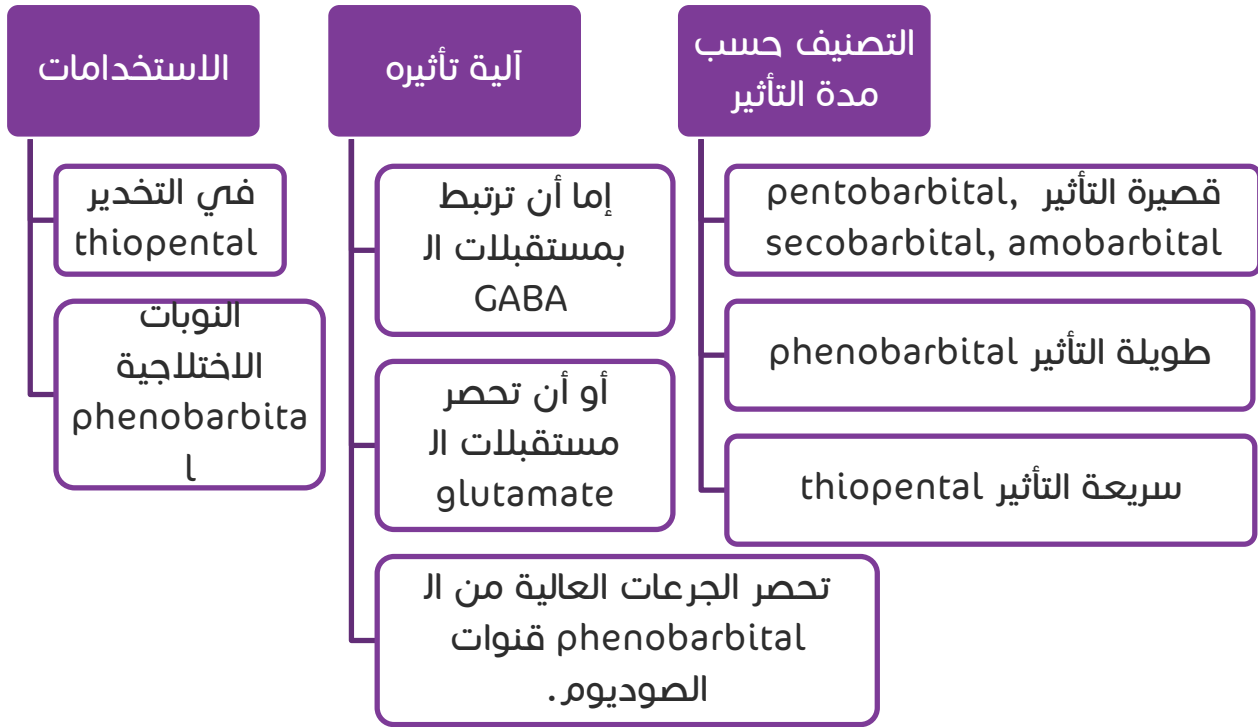
⁷ وهو أحد الباربتورات.

⁸ وردت في السلايدات لكن الدكتور لم يذكره

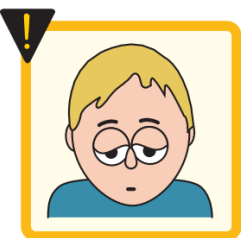
قل استعمال ال barbiturates كأدوية منومة للأسباب التالية:

- زوال تأثيرها المنوم بعد بضعة أيام من استعمالها.
- تفاقم الأرق بعد وقف استعمالها.
- خطر التسمم عند استعمالها بمقادير كبيرة.
- التداخلات الدوائية (تنبه جملة السييتوكروم P450).⁹
- كثرة التأثيرات غير المرغوبة.
- خطر الاعتماد الفيزيائي physical dependence (أكثر من البنزوديازيبينات).

Barbiturates overview



أسباب قلة استخدام الباريتورات حالياً:



Drowsiness



Enzyme
induction



Potential
for addiction



Nausea



Tremors

⁹ تحرّض جملة السييتوكروم P450 وبالتالي تُنقص من مدّة فعل الأدوية التي تُستقلب بهذه الأنزيمات.

■ ملاحظة هامة وردت معنا في المحاضرة السابقة:
الفرق الرئيسي بين آلية عمل كل من البنزوديازيبينات و الباريتورات عند ارتباطهم بالمستقبل، هو أن البنزوديازيبينات تزيد من تواتر فتح قناة الكلور، بينما الباريتورات تزيد من فترة فتح هذه القناة، وكثير من الخصائص تُبنى على هذا الفرق، ولا ننسى أن كل منهما لها مواقع ارتباط خاصة لها على المستقبلات غابا A.



مضادات الهيستامين antihistamines

■ تمتلك أفراد الجيل الأول من مضادات الهيستامين H_1 ، تأثيراً مركباً يؤدي إلى النعاس والنوم من هذه الأدوية:

○ دوكسيلامين Doxylamine.

○ ديفينهيدرامين Diphenhydramine.

○ بروميتازين Promethazine.

■ يمكن استعمال هذه الأدوية في الحالات الخفيفة من الأرق mild types of insomnia.

■ تبدي مضادات الهيستامين العديد من التأثيرات غير المرغوبة (كالتأثيرات المضادة للقوة الكولينرجية) الأمر الذي يحد من استعمالها.

حالات قلق أخرى

تمتلك العديد من الأدوية الأخرى تأثيرات مضادة للقلق antianxiety منها:

○ بسبيرون Buspirone.

○ هيدروكسيزين 10 hydroxyzine.

مضادات الاكتئاب 11 antidepressants: كالفينلافاكسين venlafaxine والدولوكسيتين duloxetine.

¹⁰ أحد مضادات الهيستامين.

¹¹ تمتلك تأثيرات مهدنة بالإضافة لتأثيرها المضاد للاكتئاب.

1. بسبيرون Buspirone:

- يتميز الـ buspirone بتأثيرات مضادة للقلق مشابهة للبنزوديازيبينات.
- تعتمد آلية تأثير الـ buspirone على تنبيه مستقبلات السيروتونين 5HT1A، كما أنه يؤثر على مستقبلات 5HT2A ومستقبلات الدوبامين D2.
- يتميز الـ buspirone عن الـ benzodiazepines بغياب التأثيرات المضادة للاختلاج anticonvulsant أو المرخية للعضلات muscle relaxant، مع تأثير مرن خفيف.
- يتصف الـ buspirone ببدء تأثير بطيء، وهو يُستقلب في الكبد بواسطة جمة السيستوكروم P450.
- قد يسبب زيادة في الـ prolactin وهرمون النمو GH.
- التأثيرات الجانبية قليلة، وأكثرها شيوعاً: صداع، دوام، نرفزة.

- قررت المدرسة تأخذنا رحلة عديقة الحيوانات، اطلعنا بالباب ونحن حاسين بسعادة كبيرة و وزعوا علينا عالطريق علب حليب لحتى ننمو، وقت وصلنا عديقة الحيوان شطنا الدب وكثير انبسطنا وروقنا.
- الباص: buspirone، سعادة: بأثر عمستقبلات السيروتونين، حليب+نمو: بزيد افراز البرولاكتين وهرمون النمو، الدب: بأثر عمستقبلات الدوبامين

2. هيدروكسيزين Hydroxyzine:

- يتميز الـ hydroxyzine بأنه مضاد للهستامين antihistamine مع فعالية مضادة للإقياء antiemetic.
- احتمال حدوث الاعتياد نادر جداً¹²، لذلك فهو مفيد في معالجة القلق عند المرضى الذين لديهم قصة سوء استعمال abuse للأدوية.
- يُستعمل غالباً للتركين قبل الجراحة أو المعالجة السنية.



¹² يمكن استعماله بدون خطورة.

الآن نتقل لنخوض في ميدان آخر ألا وهي مضادات الاكتئاب..

مضادات الاكتئاب Antidepressants

- ❖ **الاكتئاب** هو حالة من الألم النفسي يتظاهر بإحساس عميق بالحزن، واليأس، عدم القدرة على الاستمتاع بالفعاليات الاعتيادية واضطرابات في النوم والشهية.
- ❖ يُعتقد بأن الاكتئاب ناجم عن خلل في وظائف بعض النواقل العصبية¹³.
- ❖ لا يزال السبب الأمراضى للاكتئاب غير محدد وقد طُرحت عدة فرضيات:

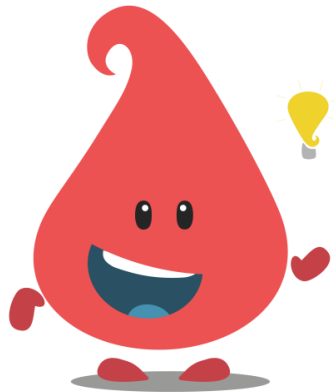
1. فرضية وحيدات الأمين:

تفترض بأن الاكتئاب ينتج عن عوز في السيروتونين (5HT) و/ أو النورأدرينالين (NA)، لأن تناقص السيروتونين عند المرضى المكتئبين والمعالجين يؤدي إلى عودة ظهور أعراض الاكتئاب، مع ذلك فإنّ هذه النظرية لا تستطيع أن تفسّر وحدها الفيزيولوجيا الأمراضى للاكتئاب، لأن فعالية مضادات الاكتئاب لا تظهر سريرياً إلا بعد عدة أسابيع¹⁴ من العلاج.

2. فرضية مستقبلات النواقل العصبية:

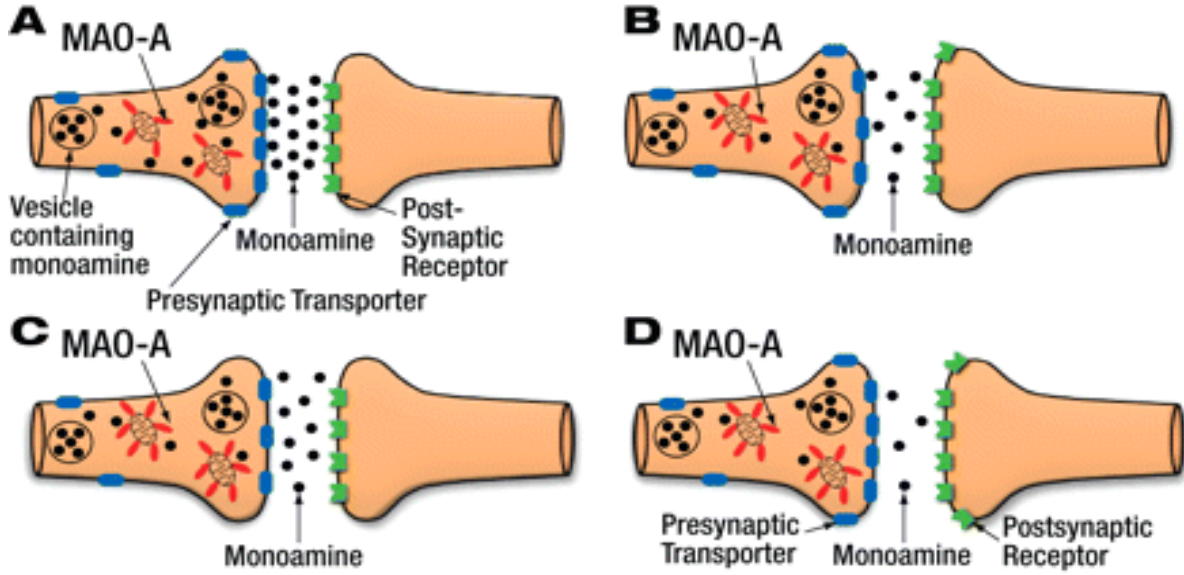
خلل في وظيفة مستقبلات وحيدات الأمين، زيادة غير طبيعية في فعالية المستقبلات السيروتونية 5HT_{2C} وهي مستقبلات ما قبل مشبكية متشاركة في القلق مسؤولة عن **تنظيم تحرر السيروتونين** فيؤدي تنبيهها إلى تناقص تحرر السيروتونين، وبالتالي نقص شديد في الناقل، وعملياً العودة إلى الفرضية 1، وأيضاً فإن هذه الزيادة في الفعالية تنقص من وظيفة المستقبلات 5HT₁ (بعد المشبكية).

يمكن أن تكون الفرضية الأساسية تجمع الفكرتين معاً:
خلل في النواقل وخلل في حساسية أو استجابة المستقبلات.



13 خاصة السيروتونين والنورأدرينالين.

14 اسبوعين عادةً.



نلاحظ في الصورة السابقة مايلي:

A. الوضع الطبيعي لتحرر الناقل ارتباطه بالمستقبلات وعود قبطة.

B. المشكلة هنا قلة في وحيدات الأمين.

C. المشكلة هنا خلل في المستقبلات قبل المشبكية التي تؤدي إلى زيادة في عود قبط الناقل العصبي.

D. المشكلة هنا قلة حساسية المستقبلات بعد المشبكية.

اصطناع النواقل العصبية بدءاً من الكاتيكولامينات وتحللها¹⁵

كما نعلم تُصنع الكاتيكولامينات أو أحاديّات الأمين في النهاية قبل المشبكية على الشكل التالي:
 الفينيل ألانين ← التيروسين ← L-dopa ← الدوبامين ← نورأدرينالين ← أدرينالين ← تخزن
 ضمن حويصلات في النهايات قبل المشبكية.



¹⁵ هذه الفقرة من صياغتنا قام الدكتور بشرحها على الصورة في الصفحة التالية لذلك قم بمتابعة الشرح عليها.

عندما يرد تنبيه عصبي (متمثلاً بنزع الاستقطاب) إلى الأضرار الانتهازية

فتح قنوات الصوديوم في النهاية قبل المشبكية

زيادة تركيز الكالسيوم الحر داخل الخلية

أوتحرره من مخازنه داخل الخلية

عن طريق إما دخوله إلى داخل الخلية

تحريض هجرة الحويصلات إلى الغشاء قبل المشبكي

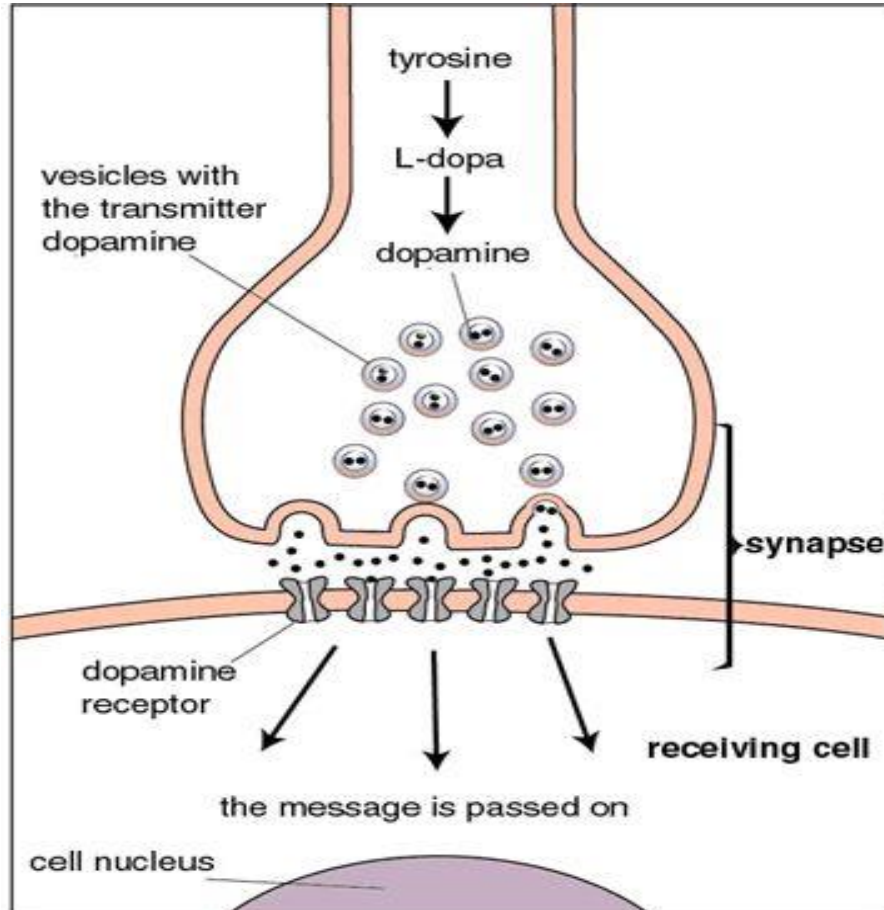
ثم تحرير الناقل العصبي في الشق المشبكي

التحامها معه

يرتبط بمستقبلات نوعية ما بعد مشبكية محرضاً استجابة معينة.

يؤثر على مستقبلات قبل مشبكية تؤدي إلى تثبيط تحرير الناقل العصبي وتنظيم تحرره

قسم يعاد التقاطه بواسطة الغشاء قبل المشبكي ليعاد إلى الحويصلات أو ليستقلب بواسطة MAO.



الآلية الإراضية للاكتئاب

يمكن القول بأن الاكتئاب يتميز بوجود:

- ❖ تراكيز منخفضة في النواقل العصبية وحيدة الأمين.
- ❖ نقص حساسية المستقبلات ما بعد المشابك لوحيديات الأمين.
- ❖ تنظيم أعلى ¹⁶ Up regulation لمستقبلات ما قبل المشابك والمستقبلات الذاتية الجسمية التغصنية، التي تعمل على تنظيم تحرر وحيدات الأمين.

بما أن الاضطرابات الكيميائية الحيوية المسببة للاكتئاب متعددة، لذلك يمكن لمضادات

الاكتئاب أن تؤثر بعدة آليات (لا يتوافر حتى الآن الدواء المثالي):

- ❖ زيادة النقل السيروتوني (زيادة تركيز السيروتونين).
- ❖ زيادة النقل الأدرنجي (زيادة تركيز النورأدرينالين).
- ❖ تثبيط ال MAO المسؤولة عن استقلاب وحيدات الأمين.

تصنيف مضادات الاكتئاب

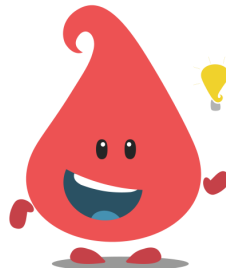
-المثبطات الانتقائية لعود التقاط السيروتونين SSRIs: الخيار الأهم حالياً

- مثبطات عود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين SNRIs.

- مضادات الاكتئاب غير النموذجية Atypical Antidepressants.

- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة Tricyclic Antidepressants: كانت سابقاً الخيار الأول.

-مثبطات المونوأمين أوكسيداز MAO Inhibitor: مستبعد استعمالها لآثارها الجانبية.



¹⁶ زيادة التعبير الجيني لهذه المستقبلات قبل المشبكية مما يؤدي لنقص في النواقل العصبية.

الآن سنخوض في تفاصيل كل صنف من الأصناف السابقة..

أولاً: المثبطات الانتقائية لعود التقاط السيروتونين ¹⁷SSRIs

- ✍ **تُنقص** هذه الأدوية عود التقاط السيروتونين بشكل اصطفائي، فتؤدي إلى زيادة السيروتونين في المسافة المشكبية العصبية.
- ✍ تمتلك هذه الأدوية ألفة تجاه الناقل السيروتوني أكبر بـ 300-1000 مرة من الألفة تجاه ال norepinephrine.
- ✍ حالياً هي الخيار رقم **واحد** لمعالجة الاكتئاب.
- ✍ تتشابه فعالية هذه الأدوية مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (TCA)، لكنها أكثر تحملاً منها، كما أن نصف عمرها الحيوي أطول. (سلايدات)
- ✍ بعد فترة من استعمال هذه الأدوية فإن تنبيه المستقبلات 5HT_{1A} الذاتية المفرط ينتهي بنزع تحسس هذه المستقبلات وبالتالي زيادة جديدة في تحرر 5HT. (سلايدات)
- ✍ تحصر هذه الأدوية بشكل **ضعيف** فعالية المستقبلات الدوبامينرجية والأدرنجية والهستامينية H₁، لذلك تكون **تأثيراتها الجانبية قليلة**.
- ✍ تمتص هذه الأدوية بشكل جيد جداً بعد الإعطاء الفموي.
- ✍ ويبلغ عمرها النصفى **16-36 ساعة**.
- ✍ تستقلب في الكبد وتطرح بصورة رئيسية عن طريق الكلية.
- ✍ من أدوية هذه المجموعة:

فلوكسيتين Fluoxetine	سيتالوبرام Citalopram	ايسيتالوبرام Escitalopram	فلوفوكسامين Fluvoxamine
	باروكسيتين Paroxetine	سيرترالين Sertraline	

- ✍ **يثبط الـ Fluoxetine والـ Paroxetine** السيٹوکروم P450، لذلك يجب الانتباه أثناء مشاركتها مع العديد من الأدوية كالـ **Carbamazepine والـ Phenytoine**، خشية زيادة تراكيز هذين الأخيرين في الدم.

- أحسن طريقة لتسكر سيرة مالك حبيبها هوي انو تفتح سيرتا للين و ستها ام ابراهيم، اي ستها ام ابراهيم لاتستغرب:٧، قال راحوا ع بار أوس ليسمعوا عزف الفلوت تبع أوس وعزف الفلوت تبع فوكسينا جارتهم بالبناية.
- تسكر سيرة: مثبطات عود التقاط السيروتونين، سيرتا للين: Sertraline، ستها ام ابراهيم: Citalopram، اي ستها ام ابراهيم: Escitalopram، بار أوس: Paroxetine، الفلوت تبع أوس: Fluoxetine، الفلوت تبع فوكسينا: Fluvoxamine



الاستعمالات السريرية:

- ⇨ حلت هذه الأدوية مكان مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ومثبطات ال MAO، كخيار أول في معالجة الاكتئاب، بسبب تأثيراتها الجانبية القليلة وكونها آمنة حتى في حال الجرعة الزائدة overdose (هام).
- ⇨ يمكن استعمالها أيضاً في العديد من الاضطرابات النفسية مثل الوسواس القسري obsessive-compulsive disorder والقلق anxiety ونوبات الهلع panic disorders.
- ⇨ يُمنع مشاركة هذه المجموعة مع مثبطات ال MAO (لكي تنفادي حدوث متلازمة السيروتونين¹⁸).
- ⇨ تحتاج مضادات الاكتئاب بشكل عام لمدة أسبوعين لإحداث تحسّن ملحوظ في المزاج mood، وقد تتطلب الفائدة القصوى مدة 12 أسبوعاً.
- ⇨ يجب وقف استعمال هذه الأدوية تدريجياً خشية حدوث متلازمة الفطام (السحب)، على الرغم من أنها نادرة الحدوث مع هذه المجموعة الدوائية.

¹⁸ سيتم التطرق لها لاحقاً

ثانياً: مثبطات عود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين SNRIs¹⁹

- يُثبِّط الفينلافاكسين venlafaxine والدولوكسيتين duloxetine بشكل اصطفائي عود التقاط كل من السيروتونين والنورأدرينالين، فتؤدي إلى زيادة تراكيزهما في المشابك العصبية.
- قد تكون هذه الأدوية فعالة في معالجة حالات الاكتئاب التي لا تستجيب لـ SSRIs.
- يترافق الاكتئاب عادة مع **آلام مزمنة** (مثل آلام الظهر والآلام العضلية) وهي تستجيب بشكل جيد لـ SNRIs.
- قد تفيد الـ SNRIs ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (بتثبيطهما لعود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين) في **تخفيف الآلام من منشأ عصبي** كاعتلال الأعصاب المحيطي عند مرضى السكري.
- تختلف الـ SNRIs عن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة بأنها تمتلك تأثيرات قليلة على المستقبلات الموسكارينية والأدرنجية والهيستامينية، لذلك تكون تأثيراتها الجانبية قليلة.

- إذا بدك **تسكير السيرة** يلي فتحتا **نور** عن **دولي و أوس** جيلها **فينيلا** و ابعثلا **فاكس**.
- تسكير السيرة يلي فتحتا نور: مثبطات عود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين، دولي و أوس: duloxetine ، فينيلا+فاكس: venlafaxine

الآن ننتقل للحديث عن كل من الدوائين السابقين بتفصيل مع الإشارة إلى أن الدكتور لم يتطرق لهذه التفاصيل أبداً وذكُرَت فقط في السلايدات وقال أنها لا تهمه وإنما يهمه الآلية العامة...

فينلافاكسين Venlafaxine:

- ✓ هو مثبط قوي لعود التقاط السيروتونين، كما أنه يثبِّط عود التقاط النورأدرينالين بجرعة متوسطة أو كبيرة.
- ✓ يثبِّط الـ venlafaxine عود التقاط الدوبامين بجرعات كبيرة.
- ✓ عمره النصفى حوالي 11 ساعة.
- ✓ أهم التأثيرات غير المرغوبة: غثيان، صداع، اضطرابات جنسية، دوام، أرق، تركين، إمساك.

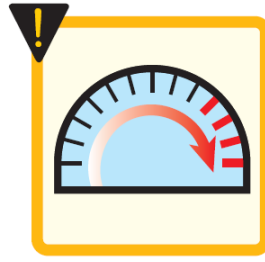
¹⁹ Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors.

✓ يمكن أن يسبب بجرعات أكبر: زيادة في الضغط الشرياني ونظم القلب.

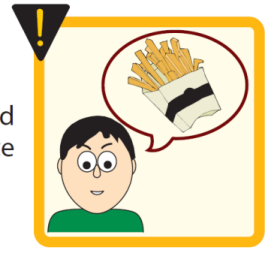


Hypertension

Weight gain



Increased appetite



دولوكسيتين Duloxetine:

✓ يثبط عود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين بمختلف الجرعات.

✓ يُستقلب بشكل كبير في الكبد، وتطرح مستقلباته في البول.

✓ عمره النصفى حوالي 12 ساعة.

✓ يجب عدم استعماله في حال قصور الكبد، كما ينصح بعدم استعماله في المراحل الأخيرة من قصور الكلية.

✓ أهم التأثيرات غير المرغوبة: غثيان، جفاف الفم، اضطرابات جنسية، دوام، أرق، تركين، إمساك
يمكن أن يسبب بجرعات أكبر: زيادة في الضغط الشرياني ونظم القلب.

ثالثاً: مضادات الاكتئاب غير النموذجية Atypical Antidepressants

🧠 هي مجموعة من العوامل التي تؤثر على مواقع مختلفة وتعمل بآليات مختلفة عن بقية الزمر.

🧠 تشمل هذه المجموعة الأدوية التالية:

○ bupropion ال

○ mirtazapine ال

○ nefazodone ال

○ trazodone ال

🧠 لا تمتلك فعالية أفضل من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة أو المثبطات الانتقائية لعود التقاط

السيروتونين SSRIs، لكن تأثيراتها الجانبية مختلفة.

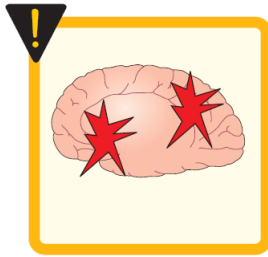
▪ ما يكون شخص **نموذجي** إذا تناول **يوكورن** (بوشار) من دون **ميريتا** و**طرزان** يلي **فازوا** بالمسابقة.

▪ نموذجي: مضادات اكتئاب غير نموذجية، بوبكورن: bupropion، ميريتا: mirtazapine، طرزان: trazodone، فازوا: nefazodone.

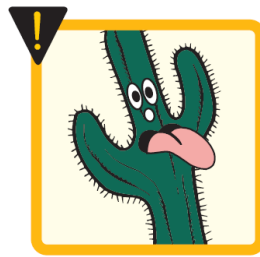
سنناول كل من الأدوية السابقة بالتفصيل لكن ما يهم الدكتور هو الآلية العامة فقط وماذكر بالاسلايد فقط سننوه له في نهاية الجملة..

بوروبروبيون Bupropion:

- ✓ هو مثبط ضعيف لعود التقاط ال noradrenalin وال dopamine. (هاد يلي بهمه فقط وباقي التعدادات من السلايد).
- ✓ عمره النصفى قصير.
- ✓ التأثيرات غير المرغوبة: جفاف الفم، تعرق، نرفزة، رجفان.
- ✓ يمكن أن يسبب بجرعات كبيرة: زيادة خطر حدوث الاختلاجات.



Seizure



Dry mouth



Tremors

ميرتازابين Mirtazapine:

- ✓ يعزز النقل العصبي بالسيروتونين والنورأدرينالين، بآليات مرتبطة بقدرته على حصر المستقبلات α_2 ما قبل المشبكية.
- ✓ يمكن أن يحصر أيضاً المستقبلات السيروتونية 5HT2 ما قبل المشبكية .
- ✓ يتميز بتأثير **مركز** بسبب فعاليته القوية المضادة للهيستامين، لذلك يمكن أن يكون مفيداً بشكل خاص في حالات الاكتئاب المترافقة مع صعوبات في النوم.
- ✓ لا يسبب التأثيرات الجانبية المشاهدة مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (تنجم عن حصر القدرة المسكارينية). (سلايد)
- ✓ لا يتداخل مع الوظيفة الجنسية كما تفعل ال SSRIs. (سلايد)
- ✓ يمكن أن يسبب زيادة الشهية وكسب الوزن. (سلايد)



Increased appetite



Weight gain



Sedation

نيفازودون Nefazodone وترازودون Trazodone:

- ✓ هما مثبطات ضعيفة لعود التقاط ال serotonin.
- ✓ ترتبط فعاليتها العلاجية بقدرتها على حصر المستقبلات السيروتونية 5HT2 ما قبل المشبكية.
- ✓ يتميزان بتأثير مرن بسبب فعاليتهم المضادة للهستامين H1.
- ✓ يمكن ل nefazodone أن يسبب سمية كبدية.
- ✓ يمكن ل trazodone أن يسبب القساح²⁰ priapism.

رابعاً: مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة Tricyclic Antidepressants

تثبط عود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين، لذلك فإنها لو اكتشفت في الوقت الحاضر لأمكن الإشارة إليها كمثبطات لعود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين SNRIs، باستثناء الفروق في التأثيرات غير المرغوبة.

آلية التأثير:

1. تثبيط عود التقاط ال serotonin والنورأدرينالين noradrenalin.
 2. حصر المستقبلات السيروتونية، الأدرجية α ، الهستامينية والمسكارينية²¹.
- يُعتبر ال maprotiline وال amoxapine من الأدوية الملحقة بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة.

- ولله مابروح أنا وأم أوس مع لين لحتى نشوف تلت حلقات من المسلسل.
- مابروح: maprotiline، ام اوس: amoxapine.

- تمتلك جميع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة الفعالية نفسها، ويعتمد اختيار دواء ما على:
1. تحمل المريض للتأثيرات الجانبية، الاستجابة السابقة للدواء، الحالات المرضية المرافقة.
 2. مدة التأثير.
- تشكل هذه الأدوية بديلاً مناسباً عند المرضى الذين لا يستجيبون ل SSRIs.



²⁰ انتصاب القضيب المؤلم المستمر.

²¹ حصر الكثير من المستقبلات يؤدي إلى زيادة التأثيرات الجانبية.

تتضمن هذه المجموعة كلاً من:

7. الأمينات الثلاثية:

- ♥ إيميبرامين Imipramine.
- ♥ أميتريبتيلين Amitriptyline.
- ♥ كلوميبرامين Clomipramine.
- ♥ دوكسيبين Doxepin.
- ♥ تريميبرامين Trimipramine.

- ام براهيم يلي عندها تلت حلقات عرض واحد دوكسي، قالتو لعمي روح رحلة مع لين وتسلق الشجرة معها.
- ام ابراهيم: imipramine، دوكسي: doxipin، لعمي روح رحلة مع لين: amitriptyline، تسلق: clomipramine (من Clump)، الشجرة: trimipramine (من Tree).

2. الأمينات الثنائية:

- ♥ ديسيبرامين Desipramine.
- ♥ نورتريبتيلين Nortriptyline.
- ♥ بروتريبتيلين Protriptyline.

- نورت يا أخي الرحلة للغابة يلي يلي فيها تلت حلقات ومساحتها 20 ديسي مع أمين.
- نورت: nortriptyline، أخي الرحلة: protriptyline، ديسي مع أمين: desipramine.

الاستعمالات العلاجية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة:

- ❖ تكون مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة TCAs فعالة في الحالات المتوسطة والشديدة من الاكتئاب.
- ❖ تحسّن الـ TCAs المزاج وفرط التنبه العقلي وتزيد النشاط الفيزيائي، وتُنقص الأفكار الانتحارية عند 50-70% من مرضى الاكتئاب الشديد.
- ❖ يكون التأثير على المزاج بطيئاً (يتطلب أسبوعين أو أكثر).

❖ استعملت هذه الأدوية، خاصة ال amitriptyline في معالجة الصداع النصفي والآلام

المزمنة كالآلم من منشأ عصبي.

❖ مدة المعالجة وسطياً 4-8 أسابيع.

❖ تمتص ال TCAs بشكل جيد بعد الإعطاء الفموي، وهي تعبر إلى الدماغ.

❖ تستقلب في الكبد بجملة السيتوكروم P450، وتطرح في البول.

التأثيرات الجانبية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة:

❖ حصر المستقبلات المسكارينية: اضطراب رؤية، جفاف فم، احتباس بولي، إمساك، تفاقم الزرق مغلق الزاوية.

❖ حصر المستقبلات الأدرنجية α : هبوط ضغط انتصابي، تسرع قلب انعكاسي.

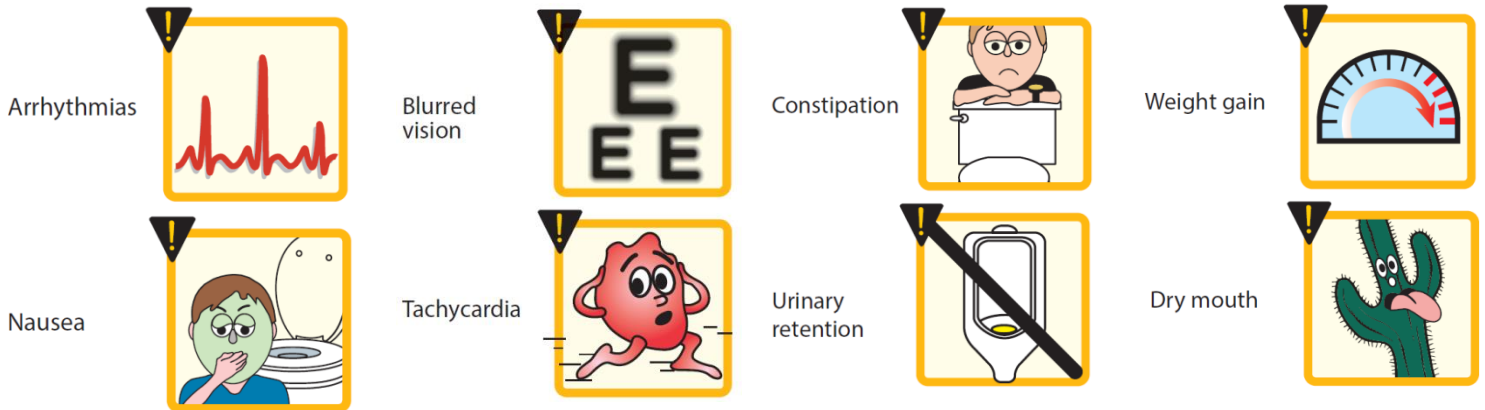
❖ تعتبر زيادة الوزن من التأثيرات الجانبية الشائعة (قد يكون مرغوب للذين يعانون من نقص في الشهية).

❖ تحدث الاضطرابات الجنسية بنسبة أقل من ال SSRIs.

❖ استعمال ال TCAs قد يسبب حدوث بطء في النقل القلبي، بشكل مشابه ل quinidine، الأمر الذي يؤهب لحدوث اضطرابات في نظم القلب مهددة للحياة.

❖ تتميز ال TCAs بهامش أمان ضيق (مثلاً إعطاء 5-6 أضعاف جرعة ال imipramine قد يكون قاتلاً).

❖ يجب إعطاء كميات قليلة من هذه الأدوية لمرضى الاكتئاب الذين لديهم أفكار انتحارية، مع مراقبتهم بشكل دقيق.



ملاحظة ذكرها الدكتور:

- معظم مرضى الاكتئاب الشديد لديهم هواجس بالانتحار ولكن ما يمنعهم من فعل ذلك هو الوهن وقلة النشاط الفيزيائي المرافق للاكتئاب.
- ولما كان استعمال TCA يزيد النشاط الفيزيائي وينقص الرغبة بالانتحار وزمن الكمون طويل نسبياً، فيصبح بذلك سلاح ذو حدين (يعطي المريض النشاط الذي ينقصه في البداية وكذلك ينقص الرغبة لديه بالانتحار ولكن بعد فترة).
- يُفضل مراقبة المريض خلال الأسابيع الأولى من العلاج حيث يمكن أن يلجأ المريض للانتحار عبر تناول جرعة سمية من الدواء المضاد للاكتئاب، فينتحر بالدواء نفسه.
- لذلك لا يُفضل البدء بال TCA عند معالجة الاكتئاب لأنه من الممكن أن يسبق تأثيرها المنشط قبل الذي يبعد الرغبة بالانتحار وبذلك نكون قضينا على المريض بدل معالجته.

خامساً: مثبطات المونوأمين أوكسيداز MAO inhibitors

- MAO A هو أنزيم ميتوكوندري، موجود في الأعصاب والنسج الأخرى كالكبد والأمعاء.
- يعمل MAO A في العصبون كصمام أمان حيث يقوم بتعطيل الكميات الزائدة من النواقل العصبية (NA, D, 5HT). "لاحظ الصورة A في الصفحة التالية"
- تقوم مثبطات MAO A بتثبيط هذا الأنزيم بشكل عكوس أو غير قابل للعكس، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة النواقل العصبية في المسافة المشبكية والعصبونات ما قبل المشابك. "لاحظ الصورة B في الصفحة التالية"
- يُعتقد أن آلية عمل هذه الأدوية تعتمد على زيادة تفعيل المستقبلات الأدرنجية والسيروتونية.
- نذكر من المركبات المستعملة في الوقت الحاضر في معالجة الاكتئاب:

فينيلازين phenelzine.

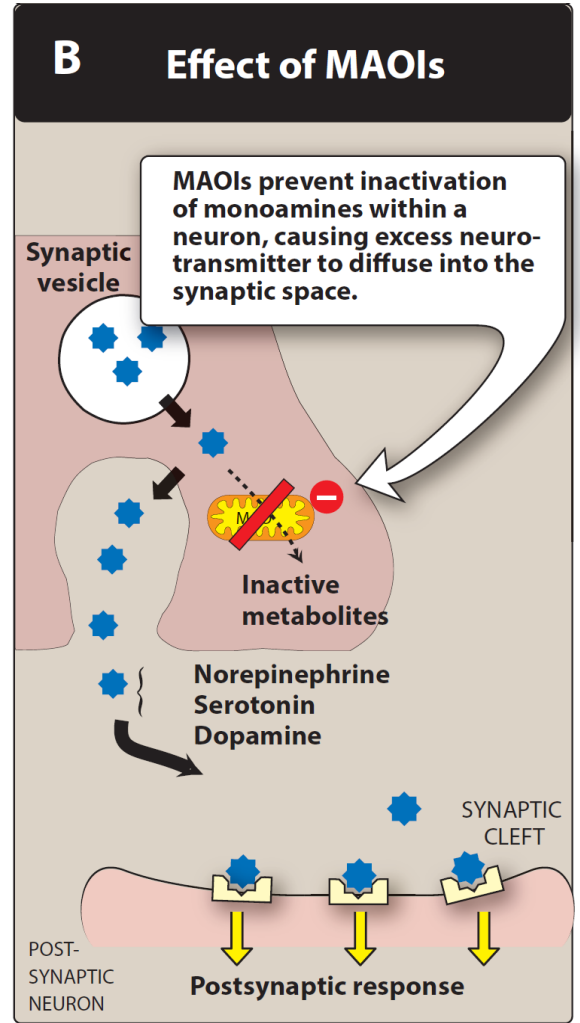
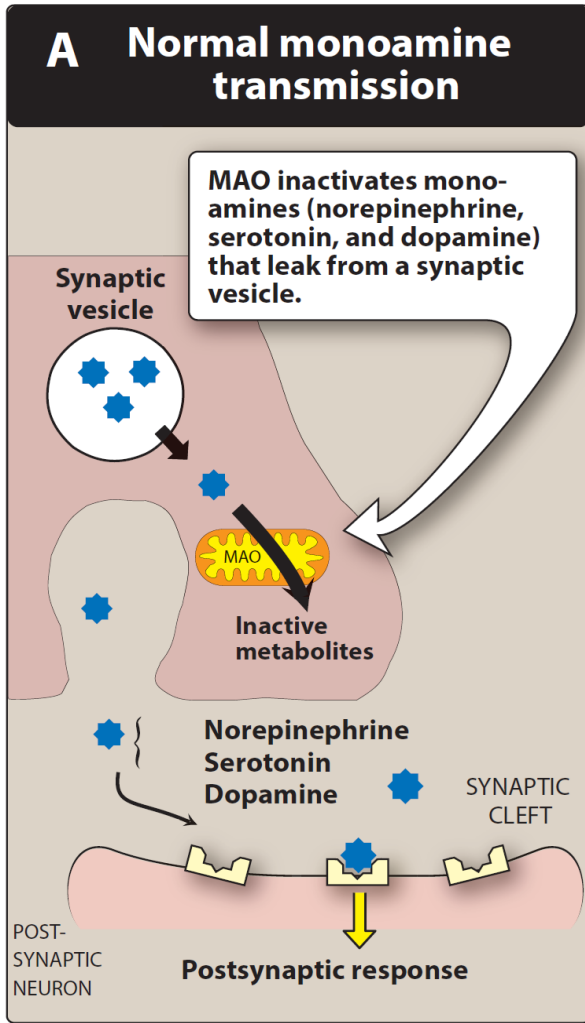
ترانيلكبرومين tranylcypromine.

سيليجيلين selegiline.

موكلوبيميد moclobemide.

آيزوكربوكسوزيد isocarboxozid.





- عزمت **سيلين عجيلييه** وقت طالعوتو من البراد طلع **مو كلو** جامد، قام جبثلا **آيس من محل زيد**، وقعدت تحكيالي عن ولادها **ترا كبروا** هالولاد وقال جابت **فيل لزين** و **قطة بتقول مياو**.
- سيلين عجيلييه: selegiline، مو كلو: moclobemide، آيس من محل زيد: isocarboxozid
- ترا كبروا: tranylcypromine، فيل لزين: phenelzine، مياو: مثبطات الماو.

الاستعمالات العلاجية لمثبطات MAO: (سلايدات)

- ❖ تستعمل مثبطات ال MAO في معالجة الاكتئاب في حال عدم الاستجابة أو الحساسية تجاه ال TCAs، أو المرضى الذين لديهم قلق شديد.
- ❖ المرضى الذين لديهم بطء نفسي حركي، قد يستفيدون من التأثيرات المنبهة لمثبطات ال MAO.

- ❖ هناك نمط خاص من الاكتئاب يدعى الاكتئاب اللانموذجي atypical d، يستجيب بشكل جيد لمثبطات الـ MAO.
- ❖ على الرغم من فعاليتها في معالجة الاكتئاب، فإن مثبطات الـ MAO تعتبر الخط الأخير بسبب خطر التداخلات الدوائية-الدوائية، والغذائية-الدوائية.
- ❖ لا يظهر التأثير المضاد للاكتئاب قبل مرور عدة أسابيع.
- ❖ تفيد مثبطات الـ MAO أيضاً في معالجة حالات الرهاب phobia states.

التأثيرات الجانبية لمثبطات الـ MAO:

- ❖ استعمال مثبطات الـ MAO في معالجة الاكتئاب محدود جداً بسبب التأثيرات الجانبية الشديدة، بسبب التداخلات الدوائية-الدوائية. (باقي التأثيرات من السلايدات ولم يذكرها الدكتور)
- ❖ على سبيل المثال، يسبب الـ tyramine - الموجود في العديد من الأغذية والذي يتخرب بالـ MAO في الأمعاء- زيادة تحرر الـ catecholamines من النهايات العصبية، الأمر الذي يؤدي إلى حدوث: صداع قفوي، تيبس الرقبة، تسرع قلب، غثيان، ارتفاع ضغط شرياني، اضطرابات نظم القلب، نوبات اختلاجية، وربما حوادث وعائية دماغية.
- ❖ يمكن أن تسبب أيضاً هبوط ضغط انتصابي واضطراب في الرؤية.
- ❖ يجب عدم مشاركة مثبطات الـ MAO مع الـ SSRIs بسبب خطر حدوث متلازمة السيروتونين المهددة للحياة (يجب وقف أي منهما لمدة أسبوعين على الأقل قبل البدء باستعمال دواء آخر). بعد أن أنهينا جميع الأنواع لننتحدث عن متلازمة السيروتونين..

متلازمة السيروتونين

حالة مهددة للحياة ناجمة عن مشاركة مثبطات الـ MAO مع المثبطات الانتقائية لعود التقاط الـ serotonin.

الأعراض والعلامات السريرية:

- ✱ عدم ثبات الجهاز العصبي الذاتي autonomic instability (تغيرات في نظم القلب والضغط الشرياني labile HR/BP).
- ✱ ترفع حروري hyperthermia.
- ✱ صمل rigidity ورمع عضلي myoclonus.



✱ تخليط confusion وهذيان delerium.

✱ نوبات اختلاجية seizures.

✱ سبات coma.

الأغذية والأدوية التي يمنع مشاركتها مع مثبطات MAO²²

الأغذية Foods	الأدوية Drugs
الأجبان	Amphetamine
اللحوم	ephedrine
الأسماك	منقصات الشهية
الكبد	مضادات الاحتقان
الدجاج	مقلدات الودي
صلصة الصويا ، البيرة	

اختيار الدواء المضاد للاكتئاب

يتم اختيار الدواء المضاد للاكتئاب حسب:

- آلية التأثير.
- التأثيرات الفارماكولوجية الأخرى.
- انتظام الفعالية.
- التأثيرات غير المرغوبة (الأهم).
- الحالة الفيزيولوجية للمريض (وظائف الكبد والكلى..).
- الأمراض المرافقة.

ضوابط استعمال الأدوية المضادة للاكتئاب (هام)

يجب التقيد أثناء استعمال مضادات الاكتئاب بالأمور التالية:

- الانتظار لمدة 3-6 أسابيع حتى ظهور التأثير المضاد للاكتئاب.
- مراقبة زوال التثبيط والارتكاس الانتحاري²³.

²² مر عليه الدكتور سريعاً ولم يتطرق له

²³ بفترة بدء التحسن.

- متابعة العلاج بالمقدار الكافي الذي أحدث التحسن لمدة 4 أشهر على الأقل لمنع حدوث النكس.
- متابعة العلاج الوقائي لمنع النكس في بعض الأشكال الاكتئابية لبضع سنوات.
- ضبط المقدار اللازم عند المسن بحيث لا يتجاوز نصف المقدار المستعمل عند الشاب أو الكهل.
- اختيار الدواء المضاد للاكتئاب الأكثر أماناً عند الحامل أو المرضع.
- تجنب وقف الدواء بشكل فجائي خشية عودة ظهور الأعراض (متلازمة الفطام).
- تبديل الدواء بآخر في الحالات المعقدة على العلاج.

أمثلة من الأرشفة:

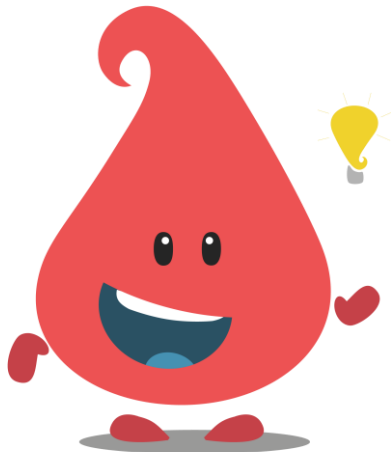
- مريض لديه اكتئاب وصعوبة في النوم نستخدم مضاد اكتئاب ذو تأثير مركن Mirtazapine.
- مريضة لديها اكتئاب وقمه عصبي نستخدم مضاد اكتئاب يزيد الشهية..
- مريض لديه اكتئاب وزيادة وزن نستخدم مضاد اكتئاب ينقص الشهية..
- مريض لديه اكتئاب مع شقيقة نستخدم مضادات الاكتئاب التي تفيد في الصداع النصفي.

فيديوهات:

محاضرات Lecturio²⁴:

<https://www.youtube.com/watch?v=eAgwWALS0io>

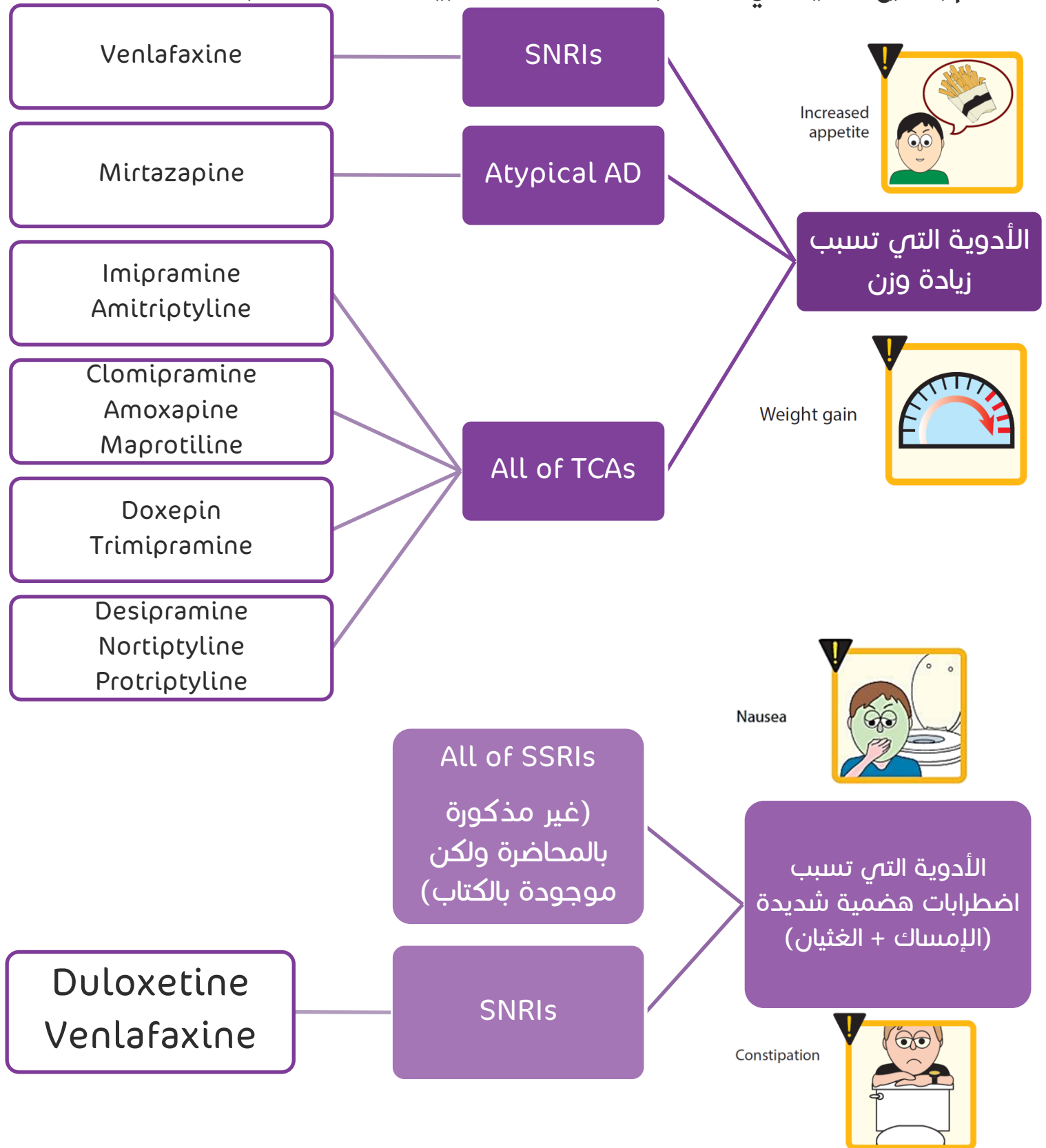
https://www.youtube.com/watch?v=8c2EuTMcz_Q



²⁴ Lecturio موقع علمي متخصص بالطب يقوم بإنتاج محاضرات أكاديمية يقوم دكاترة بإعطائها وباستخدام الوسائل التوضيحية اللازمة، عادة تكون هذه المحاضرات مقابل اشتراك مالي ولكن يتم نشر بعض المحاضرات أو مقتطفات منها على اليوتيوب.

Overview

سنقوم بتجميع الأدوية التي تشترك بنفس الأعراض الجانبية²⁵ نظراً لورودها بأسئلة الدورات..



²⁵ بعض أعراض الـ SSRIs أخذناها من الكتاب نظراً لورودها بالأسئلة.

Sexual dysfunction



All of SSRIs
(أيضاً من الكتاب)

All of TCAs

الأدوية التي تسبب ضعف جنسي

تحدث ال TCAs الاضطرابات الجنسية بنسبة أقل من الSSRI.

Duloxetine

SNRIs

Mirtazapine

Nefazodone
Trazodone

Atypical AD

الأدوية التي لها
تأثيرات مَرَكَنة:

Sedation



SSRIs

- الخيار الأول في معالجة الاكتئاب.
- تُستخدم في معالجة الوسواس القسري، الهلع والشره المرضي.
- يُمنع مشاركتها مع مثبطات MAOI.
- تذكر التأثيرات الهضمية والعجز الجنسي.

SNRIs

- يفيد في علاج الاكتئاب المترافق مع آلام عصبية مزمنة.
- لها تأثيرات جانبية قليلة.
- تذكر التأثيرات الهضمية والزيادة في الضغط الشرياني

TCA

- تثبط عود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين.
- لها تأثيرات جانبية كثيرة.
- إعادة الاستعمالات ص ١٤.
- تسبب اضطرابات جنسية.



مثبطات MAOI:

Bupropion

استعماله يزيد خطر حدوث الاختلاجات.

Mirtazapine

حصر المستقبلات α_2 قبل المشبكية.

له تأثير مرن.

يمكن أن يسبب زيادة شهية.

Nefazodone+Trazodone

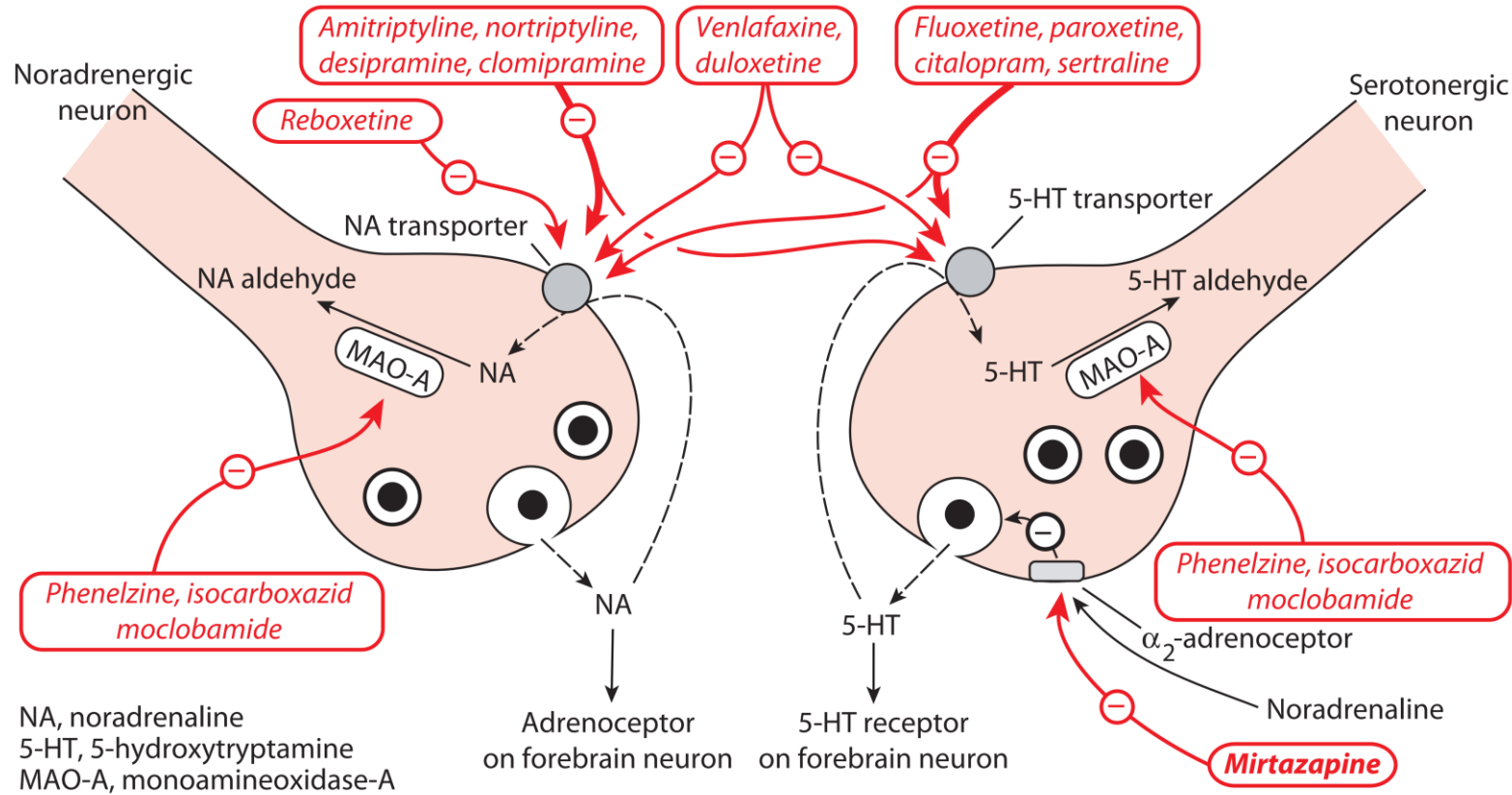
حصر المستقبلات السيروتينية قبل المشبكية.

له تأثير مرن.

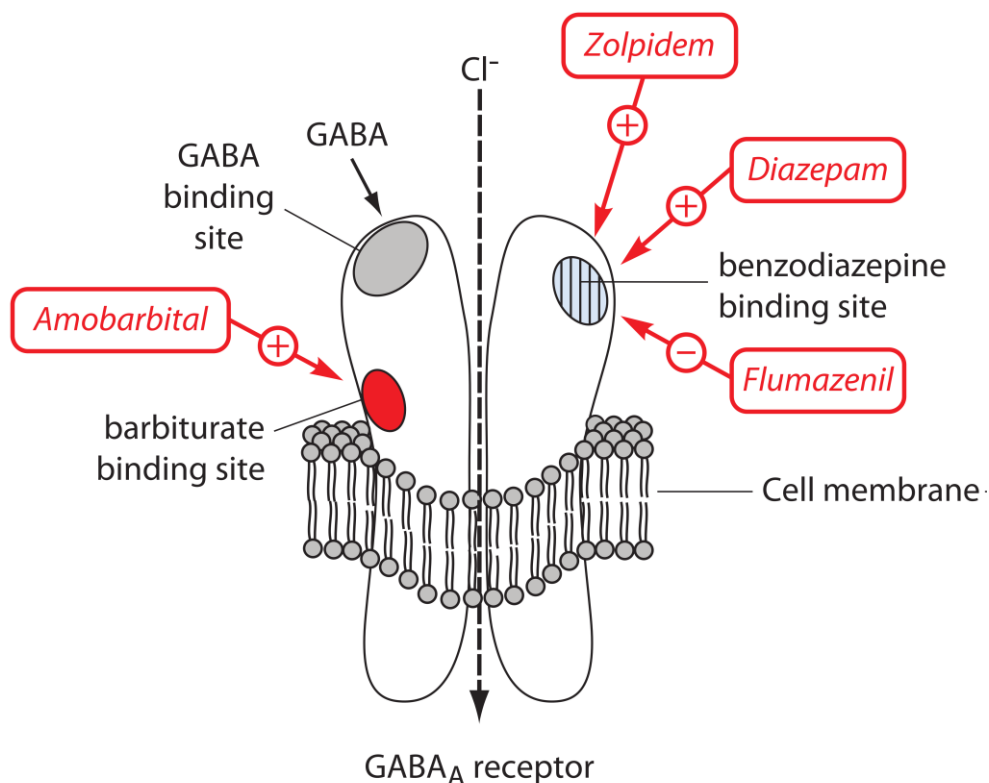
نيفازودون يسبب سمية كبدية
ترازودون يسبب قساح.

نختم محاضرتنا بهذه الصور التي تلخص تأثير الأدوية التي مرت معنا على المستقبلات..
لا تنسونا من صالح دعائكم..

Potential sites for antidepressant drug action in noradrenergic and serotonergic neurotransmission in CNS



The important anxiolytic and hypnotic drugs act on GABA_A





29/04/2018

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

* السلام عليكم *

نعود إليكم بمحاضرة جديدة نتكلم بها عن مرض الصرع المشهور، سنتحدث عن هذا المرض، إمرضيته، أسبابه، أنواعه، وأخيراً وهو لب محاضرتنا الأدوية المضادة للصرع، لنبدأ....

الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	الآلية الإمراضية
4	أشكال الصرع
9	علاج الصرع
10	تصنيف أدوية الصرع
15	الاستعمالات السريرية لمضادات الصرع
16	الحرائك الدوائية لمضادات الصرع
17	التأثيرات الجانبية لمضادات الصرع
18	مضادات الاستطباب
20	نقاط أساسية
22	التعامل مع نوب الصرع

داء الصّرع Epilepsy

- ❖ **تعريف اللينكوت:** الصرع ليس مرضاً واحداً وإنما عائلة من الاضطرابات والمتلازمات الاختلاجية المختلفة، التي تنشأ بآليات متعددة، وتشترك بحدوث انفرجات مفاجئة ومفرطة ومتزامنة في العصبونات الدماغية.
- ❖ هو مرض عصبي مزمن شائع يصيب (0.5-1%) من مجموع السكان.
- ❖ **يتظاهر بنوبات فجائية معاودة قصيرة من اضطراب الوعي** مترافقة **بعلامات دماغية حسية وحركية.**
- ❖ أما خارج النوبة فيكون المرضى بحالة عصبية تختلف من مريض إلى آخر وفق منشأ الصّرع.

الآلية الإمراضية للصّرع

- ❖ يُقسم الصرع حسب الناحية السببية الإمراضية إلى الأنواع التالية¹:
- 1. **الصرع الذاتي Idiopathic epilepsy:** قد يكون مجهول السبب أو نتيجة أذية دماغية سابقة.
- 2. **الصرع المجهول السبب Unknown epilepsy:** نتيجة آفات مجهورية دقيقة.
- 3. **الصرع الثانوي Symptomatic epilepsy:**
 - نتيجة آفة عصبية متطورة أو لاختلاط ما: ورم، رض، التهاب سحايا شديد...
 - نتيجة آفة استقلابية ما: اضطرابات الشوارد، اضطرابات سكر الدم.
 - الاختلاجات الحرارية: نتيجة ارتفاع درجة حرارة الجسم، وهي شائعة جداً عند الأطفال.

فيديو أوسموسز للصرع:

<https://www.youtube.com/watch?v=L0XqL2I35n8>



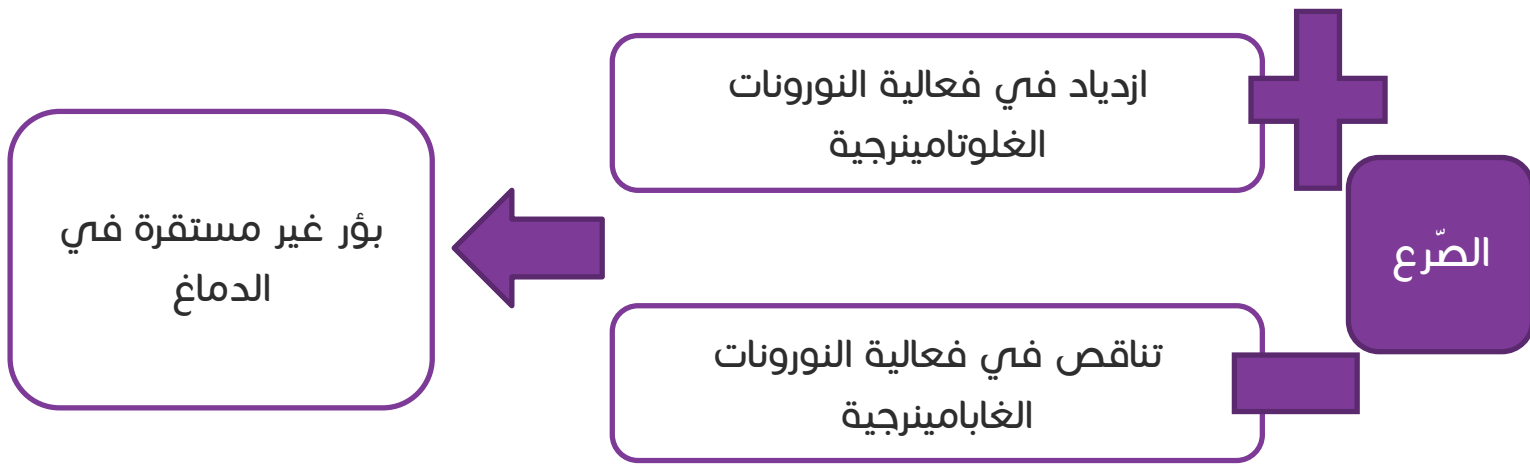
- ❖ وكألية عامة ينتج داء الصرع من **فرط استثارة نورونية** تؤدي إلى **إفراغ كهربى غير طبيعي** لكمون العمل لجميع النورونات (النوبات المععمة) أو لجزء من هذه النورونات (النوبات الجزئية) أي **نزع استقطاب منتشر أو جزئي**، مما يؤدي إلى حدوث النوبات الاختلاجية.

¹ حسب النسخة السادسة لمرجع لينكوت تم تقسيم أسباب الصرع إلى: (1) صرع وراثي ينجم عن طفرات وراثية في الجملعة العصبية المركزية (وحسب ويكيبيديا فإن سبب الصرع الذاتي هو مشاكل وراثية)، (2) صرع بنيوي أو استقلابي ينجم عن أسباب متنوعة منها، (3) صرع مجهول السبب: عندما لا يتم تحديد سبب تشريحي للنوبات. وهذا الكلام سيذكر فيما يلي تقريباً، ولكن لم نجد ما يطابق السلايد كناية آلية إمراضية.

تذكر:

- الناقل العصبي المنبّه الرئيسي في CNS هو الغلوتامات.
- الناقل العصبي المثبط الرئيسي في CNS هو GABA.

ينتج فرط الاستثارة هذا عن اضطراب التوازن بين فعالية الجملة المثبّطة الغابامينرجية، وفعالية النقل المنبّه الغلوتاميني (وذلك بسبب التفعل المفرط لأقنية الصوديوم المعتمدة على الفولتاج للنورونات الغلوتامينية).



أسباب الصّرع

- إنّ 75٪ من حالات الصرع مجهول السبب، وإنّ أي أذية دماغية يمكن أن تُعتبر عاملاً مؤهباً لحدوث نوبات الصرع.
- أما الأسباب الأساسية فتشمل:
 - (1) تلف بنوي: في الدماغ نتيجة رض، نزف...
 - (2) عامل مورثي: وهو الغالب في الصرع الذاتي ويحدث في عمر (5-25) سنة.
 - (3) سبب استقلابي: هبوط السكر الدموي، الإدمان على الكحول، ارتفاع الحرارة...

قد تتظاهر ظاهرة السحب أو الحرمان (عند المدمنين المتوقفين عن التعاطي بشكل مفاجئ) على شكل نوبات اختلاجية.

أشكال الصرع

- تتعدد أشكال الصرع **فـتـفـوق الـ 40 شكلاً** وهي أشكال ترتبط بـ:
 - مكان الاضطراب (مكان الإفراغ الكهربائي).
 - معرفة شكل النوب.
- العنصر الأهم بالتشخيص وتحديد شكل الصرع هو **القصة المرضية من الأهل**، لأنهم وحدهم القادرون على وصف حالة المريض أثناء النوبة.
- حيث يتم **التوجه نحو العلاج واختيار الدواء المناسب حسب شكل الصرع**.

لدينا أدوية كثيرة تعمل كمضادات للاختلاج، ولكن ليس جميعها مفيدة في كل أشكال الصرع.

- إن **تخطيط الدماغ الكهربائي EEG** هو إجراء **ثانوي** في التشخيص وليس عنصراً رئيسياً.

يمكن تمييز نموذجين من النوبات الصرعية

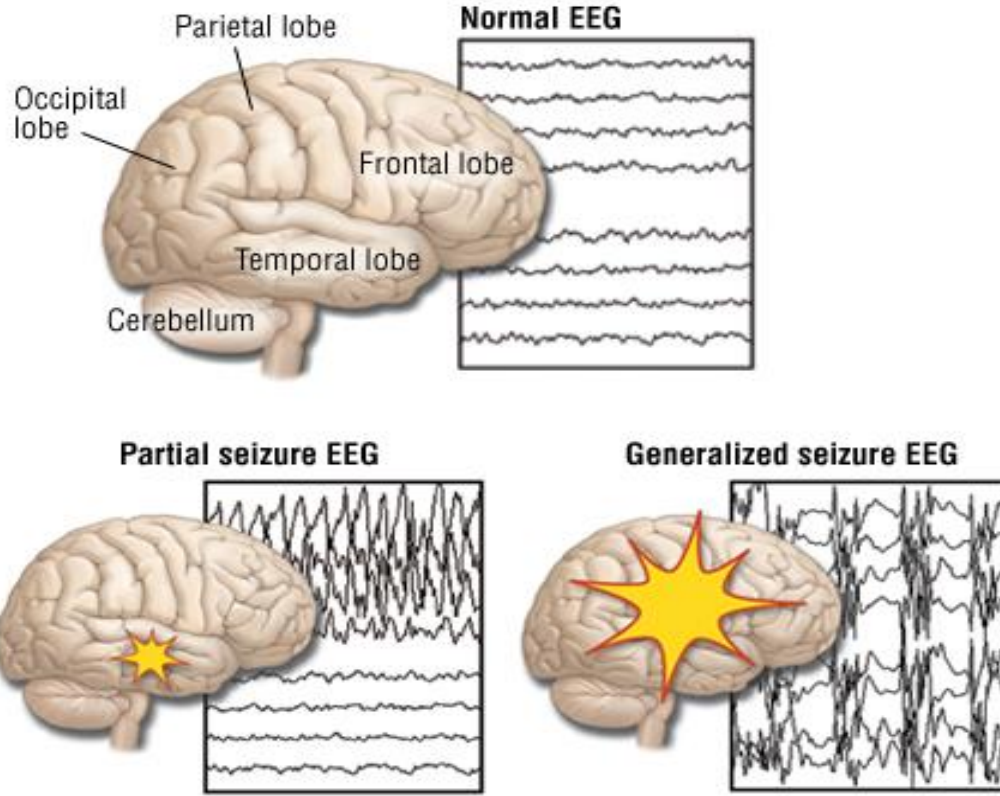
النوبات الجزئية Partial:

- ♣ في هذا النوع يتوضع الانفراغ الكهربائي في منطقة وينتهي دون أن ينتشر، فبالتالي لا تشمل سوى **مجموعة من النورونات**، تقسم إلى:
 - النوب البسيطة:** تتصف باضطراب حركي، حسي ذاتي ونفسي، تتظاهر بأورة (نسمة Aura) تسبق ظهور النوبة، وهي أحياناً شمية، حالات تشرد، تسكع، ركض، القيام ببعض الأعمال المعقدة، حادثة الحلم (رآه من قبل)، غضب، عدا، ارتكاب جرائم...
 - النوب المعقدة:** هي نوب بسيطة تترافق باضطراب في الوعي.

النوبات المعممة Generalized:

- ♣ تصيب كامل الدماغ أي **جميع نورونات الدماغ**، وهذا يؤدي إلى اضطراب في الفعالية الكهربائية لنصفي الكرة الدماغية.





شرح الصورة:

أولاً: التخطيط الطبيعي لكهربائية الدماغ.

ثانياً: نوبات الصرع الجزئية: حيث نلاحظ أن الإصابة تكون بأجزاء معينة من الدماغ (نيورونات معينة)، فنرى التخطيط الكهربائي فيه منطقة نوبات صرع جزئية ومنطقة طبيعية.

ثالثاً: نوبات الصرع المعممة: حيث نلاحظ أن الإصابة تكون شاملة لجميع مناطق الدماغ (جميع النورونات)، فنرى في التخطيط الكهربائي حدوث الصرع في جميع مناطق الدماغ.

Approximately
1 in 100 people
have epilepsy

?? In 50% of cases the
cause is unknown

بعض الإحصائيات والمعلومات
للاطلاع ^^

There are more than
300,000 Canadians
living with epilepsy

Epilepsy is **NOT** contagious,
a disease or a mental disorder

Source: Epilepsy Ontario

تُقسَم النوب المعصمة إلى:1. الداء الكبير²:

○ يتظاهر بنوبات مقوية رمعية (ارتجاجية) مفاجئة، تسبق بنسمة ثم فقدان الوعي وسقوط.

○ حيث تلاحظ فيه الأدوار التالية:

■ دور مقوي: (يدوم حوالي دقيقة) تشنج صلب في كافة العضلات (صرخة، عض اللسان، انفلتات المصبرات، إغاب، وقف التنفس).

■ دور اختلاحي: ارتعاشي منتظم (يدوم 2-4 دقائق).

■ دور سباتي: (فقدان الوعي) يدوم 15 دقيقة.

○ يشعر المريض بعد النوبة بتعب شديد وتشوش.

2. الداء الصغير (الغيوبة Absence):

○ يُشاهد غالباً عند الأطفال وهو أقل شدة من الداء الكبير، لكنه أكثر تواتراً (عدة مرات/24 ساعة).

○ يمكن أن يترافق مع بعض الاضطرابات الحركية الاختلاجية.

○ وغالباً ما يتم الشفاء من هذا الداء في سن البلوغ³.

3. الاختلاج الرمعي العضلي Myoclonic:

○ تظهر تقلصات عضلية مفاجئة وقصيرة.

4. متلازمة لينوكس جاستو Lennox Gastaut:

○ حيث يكون الصرع أحد تظاهراتها.

○ تظهر عند الأطفال وتتشرك بتأخر عقلي متري ويمكن أن تكون ارتكاساً للتنبيهات السمية العصبية المستحيلة.

5. الحالة الصرعية:

○ هي عبارة عن تواصل للنوبات الصرعية دون فاصلة زمنية واضحة بين النوبة والأخرى.

○ لا تكون هذه الحالة موجودةً بشكل دائم⁴.

○ وتعتبر الحالة الأشد بين الأشكال السابقة.

² حسب موقع www.mayoclinic.org فإن الصرع الكبير هو تسمية قديمة للصراع المعروف حالياً بالصرع التوتري الرمعي Tonic-clonic.

³ السبب في ذلك غير معروف، لأن الآلية المرضية ذاتها غير معروفة.

⁴ (ما في حدا يبزل عم يختلج طول حياتو)، وإنما يحدث في هذه الحالة نوب صرعية متتالية.

Lennox Gastaut Syndrome (LGS) للاطلاع

■ هي مرض يصيب الأطفال ويظهر في أغلب الأحيان بين السنة الثانية والسادسة من العمر.

■ تتميز LGS بوجود ثلوث من العلامات بما في ذلك:

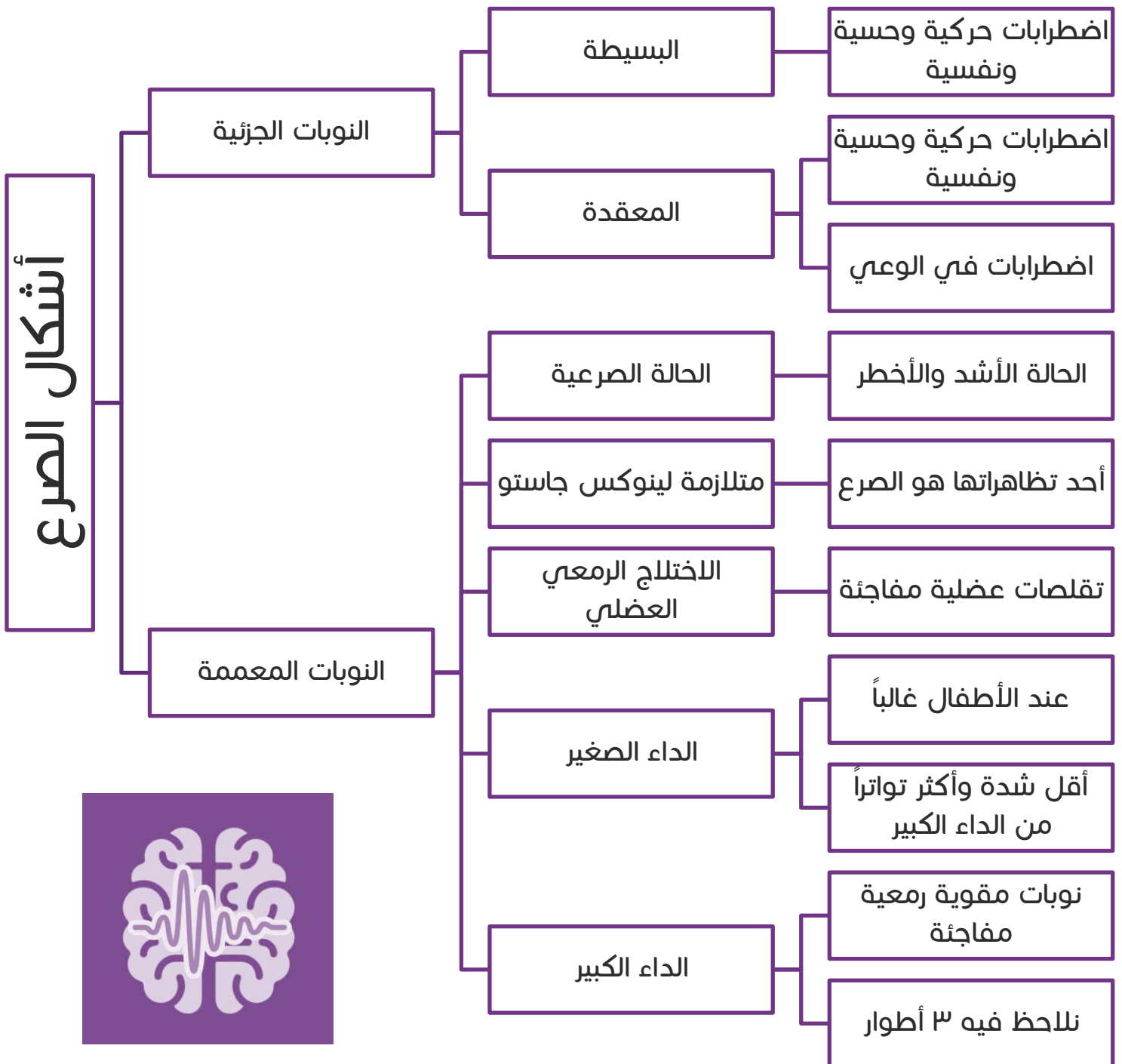
1. نوبات متكررة من أنواع متعددة.

2. نمط EEG غير طبيعي.

3. ضعف فكري معتدل إلى شديد.



RB Clinical



ما سبق هو سلايد وكلام الدكتور وهو صحيح تماماً، ولكن لاكتمال الفكرة عن هذا المرض وأنواعه يرجى قراءة المقالة التالية (متوافر باللغتين العربية والإنجليزية) وهو **لاطلاع:**

<https://www.mayoclinic.org/ar/diseases-conditions/epilepsy/symptoms-causes/syc-20350093>



<p>النوب المصحوبة بغيبية Absence</p> <p>https://www.youtube.com/watch?v=qgo6LlosP6Y</p> 	<p>النوب الجزئية المعقدة complex partial</p> <p>https://www.youtube.com/watch?v=1LP7X_112IE</p> 	<p>النوب الجزئية البسيطة simple partial</p> <p>https://www.youtube.com/watch?v=RB9bgBdYRs0</p> 
<p>النوب الارتعاشية Clonic</p> <p>https://www.youtube.com/watch?v=wASxpHMITG0</p> 	<p>النوب الارتخائية Atonic</p> <p>https://www.youtube.com/watch?v=aDmicPEreSQ</p> 	<p>النوب التوتيرية Tonic</p> <p>https://www.youtube.com/watch?v=vjnzFZ0wrJU</p> 
<p>النوب التوتيرية الرمعية Tonic-clonic seizures</p> <p>https://www.youtube.com/watch?v=aZYgwLLAKAQ</p> 		<p>النوب الرمعية العضلية Myoclonic seizures</p> <p>https://www.youtube.com/watch?v=zPNVYFRhthg</p> 

وبعد أن أخذنا فكرة بسيطة عن الصَّرع وأنواعه وأسبابه، ننتقل الآن إلى كيفية علاجه..

علاج الصَّرع

✍ إن معالجة الصرع هي **معالجة عرضية**.

✍ فهي لا تعتمد على معالجة النوبة فقط وإنما تهدف إلى:

▪ **الوقاية**.

▪ **منع حدوث** النوب الصرعية.

▪ **التقليل من حدوثها**: أي التقليل من عدد النوبات (تواترها) أو شدتها.

✍ وذلك بالاعتماد على دواء واحد أو مشاركة أكثر من دواء.

✍ ونظراً لتعدد وتغاير الأشكال السريرية للصرع فإن مضادات الصرع بأغلبها **لا تكون فعالة في**

جميع الأشكال السريرية ولا تطول الأسباب المرضية لها، فمثلاً:

▪ إن الفالپورات (حمض الفالپوريك) Valproic Acid فعال بشكل خاص في جميع أشكال

الصرع المعمم، بما فيها الداء الصغير.

▪ بينما يبدي الكاربامازين Carbamazepine فعالية عظمى في الصرع المعمم ولكنه غير

فعال في الداء الصغير.

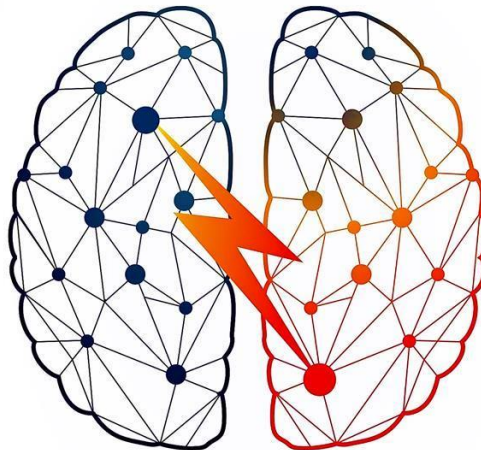
✍ وعموماً فإن الفعالية العالية لمضادات الصرع، تسمح بمراقبة وضبط كلي للنوبات الصرعية عند

حوالي (70%) من المرضى المعالجين.

✍ تتم المعالجة بشكل أساسي **بحصر فرط الاستثارة النورونية** وذلك باليتين رئيسيتين:

▪ **إما**: تثبيط الفعالية الغلوتامينرجية المُنبّهة.

▪ **أو**: تفعيل وتقوية الفعالية الغابامينرجية المُثبّطة.



تصنيف أدوية الصرع

- ❖ نصّف مضادات الصرع إلى جيلين.
- ❖ إنّ أدوية **الجيل الأول** أقدم من الجيل الثاني، لكنّ ذلك لا يعني أنّ أدوية الجيل الأول غير فعالة، فبعضها ما يزال يُستعمل حتى الآن.
- ❖ لكن مميّزة أدوية **الجيل الثاني** أنّ تأثيراتها الجانبية عموماً أقلّ.

تذكر أنّ أول دواء تم استخدامه في علاج الصّرع هو الفينوباربيتال Phenobarbital عام 1912 ☺

جدول عرضه الدكتور، وأشار الدكتور أنّ جميع أدوية الجيل الأول الموجودة في هذا الجدول مازالت تُستعمل...

أفراد الجيل الثاني / عام التداول	أفراد الجيل الأول / عام التداول
1990 / vigabatrin	1912 / Phenobarbital
1994 / gabapentine	1938 / phenytoine
1995 / felbamate	1953 / primidone
1995 / lamotrigine	1960 / carbamazepine
1997 / tiagabine	1962 / ethosuximide
1998 / topiramate	1967 / Na valproate
2000 / oxcarbazepine	-
2001 / levetiracetam	-

يمكن أن تُستعمل بعض مضادات الصرع في استعمالات سريرية أخرى:

- ✓ المعالجة الأساسية للشقيقة (التوبيرامات Topiramate).
- ✓ معالجة الآلام العصبية (كاربامازيم Carbamazepine، جابابنتين Gabapentin).
- ✓ تعديل المزاج (كاربامازيم Carbamazepine، حمض الفالپوريك Valproic Acid).

تختلف حساسية النماذج المختلفة من النوب الصرعية تجاه الأدوية، فمثلاً الغيبوبة:

- ✓ **حساسية** تجاه الـ Valproic Acid والـ Ethosuximide.
- ✓ **غير حساسة** تجاه الـ Phenobarbital والـ Gabapentine.
- ✓ **تتفاقم** بالـ Carbamazepine والـ Oxcarbazepine والـ Phenytoine والـ Vigabatrin.

والآن سنشرح تباعاً كلا آليتي عمل مضادات الصرع....

أولاً: تثبيط الطرق الغلوتامينرجية المُنبهة

1. آلية مباشرة:

- معاكسة المستقبلات من النمط **NMDA**⁶ (تعاكس تنافسي).
- **منها:**

➡ التوبيرامات Topiramate.

➡ الفيلبامات Felbamate.

2. آلية غير مباشرة:

- تثبيط **تحرر الغلوتامات**، مما يؤدي إلى نقص الغلوتامات ضمن المسافة المشبكية.
- تثبيط **أقنية الصوديوم** المعتمدة على الفولطاج، التي تراقب استثارة النورونات الغلوتامينرجية والنورونات المسؤولة عن الانفراغ الكهربائي الصرعي:

➡ الفينيتوين Phenytoine.

➡ الفالبورات Valproate.

➡ كاربامازيم Carbamazepine.

➡ لاموتريجين Lamotrigine.

➡ الفيلبامات Felbamate.

➡ الغابانتين Gabapentine.

- **حصر أقنية الكالسيوم Ca^{+2}** النورونية المعتمدة على الفولتاج:

➡ الفالبورات Valproate.

➡ الأيتوزوكساميد Ethosuximid.

- تثبيط **معقد للأقنية الشاردية**: أي تثبيط كل من قنوات الصوديوم والكالسيوم

(ليفيتيراكيتام Levetiracetam).



⁶ راجع المحاضرة 15 صفحة 15 لمعلومات عن هذه المستقبلات.

قصة لحفظ الأدوية السابقة:

- إذا متخاق أنت وأخوك ومعصب منك ومن رفقاتك (ضايح ومعو صرع) لأنك ما رديت عليه عالموبايل ف في طريقتين لتصلحو:
- طريقة مباشرة بتروح بتجبلو مدي (البت يلي بحبا: 3) لعندو، وبتصلحو كمان رامات اللابتوب ليشوف فلم معها.
- الطريقة المباشرة: مدي: معاكسة المستقبلات NMDA، رامات: توبيورامات، فيلم: فيلبامات.
- أو بشكل غير مباشر:
- بتجيب رفقاتك البنتين يلي لاموه أنو زعلان منك لحتى يصلحوه، ويجيو معن كولا فينيتو ليشوفو معو الفلم، ويوعدهو عنك أنك وقت تكون بالسيارة مع مازن أنو تحط موبايلك رجاج لتحس عليه وقت یرن.
- كمان جبلو علبة كالسيوم كرمال عضلاتو واعملو سوکسيه (أكلة حلو)، وارجاع وعدو أنك رح تحط موبايلك رجاج.
- أو جبلو علبة صوديوم وكالسيوم سوا لأنو صاير معو كتام وباجة لسوائل.
- الطريقة غير المباشرة: البنتين: الغابنتين، لاموه: لاموتريجين، فينيتو: فينتوين، فلم: فيلبامات، بالسيارة مع مازن: كاربامازيبين، رجاج (يعني فايبرات بالانكليزي): فالبورات.
- علبة كالسيوم: حصر الكالسيوم و الأدوية هية: سوکسيه: الايتوسوكساميد، رجاج: فالبورات.
- علبة صوديوم وكالسيوم: حصر الصوديوم والكالسيوم والدوا هو: كتام: ليفيتراكيتم.

ثانياً: تنبيه الطرق الغابامينرجية المثبطة

1. تفعيل مباشر لمستقبلات الغابا A ما بعد المشابك:

👉 البنزوديازيبينات Benzodiazepines.

👉 الفينوباربيتال Phenobarbital.

👉 البروغابيد Progabide.

👉 الغابابنتين Gabapentine.

👉 الفالبورات Valproate.

2. تفعيل ما قبل المشابك بتثبيط عود التقاط الغابا GABA:

❧ التياغابين Tiagabine.

❧ الغابابنتين Gabapentin.

3. تثبيط GABA Transaminase II (أنزيم يقوض الغابا):

❧ الفيجاباترين Vigabatrin.

❧ الفالبورات Valproate.

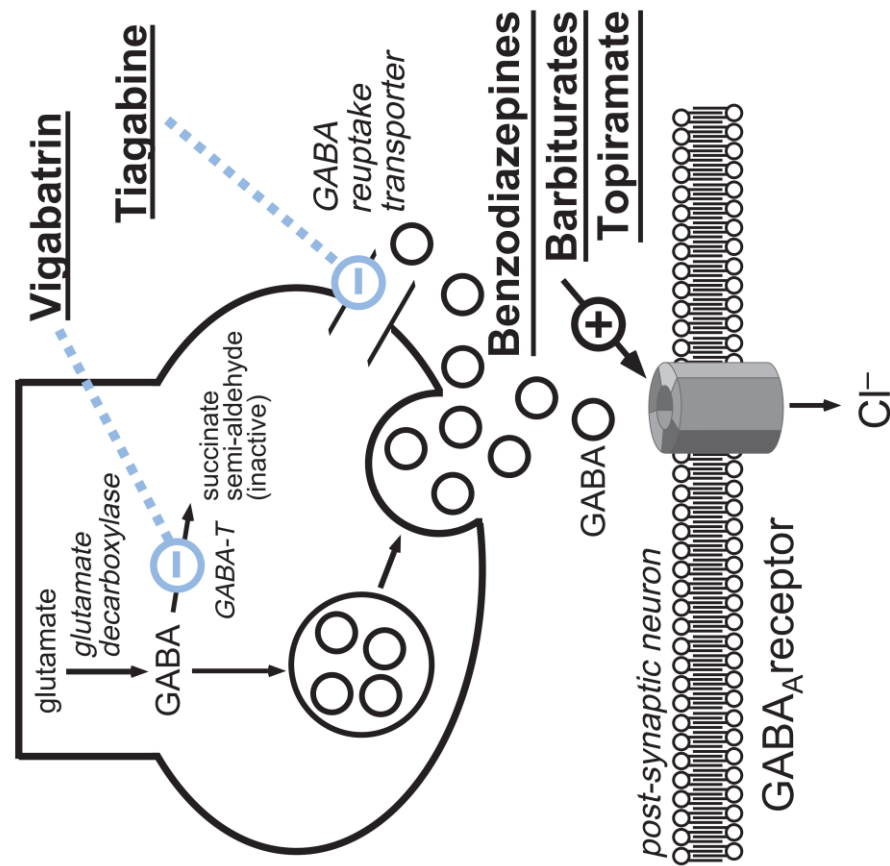
قصة لحفظ الأدوية السابقة (استكمالاً للقصة السابقة):

- وبعد هالشي خلي البنتين يجيولو غاب (نوع من الجواكيت) جديد لأنو الغاب بدفي بهالبرد، ويعبو سيارتو بنزين ويأخذه عالبار بالتل ويرجعو يوعدوه أنك رح تحط موبايلك رجا.
- وقبل ما تجيوا الغاب خلي تيا (رفيقتو المقربة) تختار الغاب مع البنتين.
- ولحتى ما ينتزع الغاب الجديد خبروه أنو ما يوسخو وياكل بس فواكي وآخر شي ترجع توعده أنك تحط موبايلك رجا.
- بعد + غاب: تفعيل المستقبلات غابا بعد المشبكية والادوية هي: البنتين: غابابنتين، الغاب بدفي بالبرد: بروغابيد، بنزين: بنزوديازيبينات، عالبار بالتل: فينوباربيتال، رجا: فالبورات.
- قبل+غاب: تفعيل ما قبل المشابك بتثبيط عود التقاط غابا والادوية هي: تيا تختار الغاب: تياغابين، البنتين: غابابنتين.
- ماينتزع الغاب: تثبيط تقويض الغابا والادوية هي: فواكي(فيجيتابلز): فيجاباترين، رجا: فالبورات.

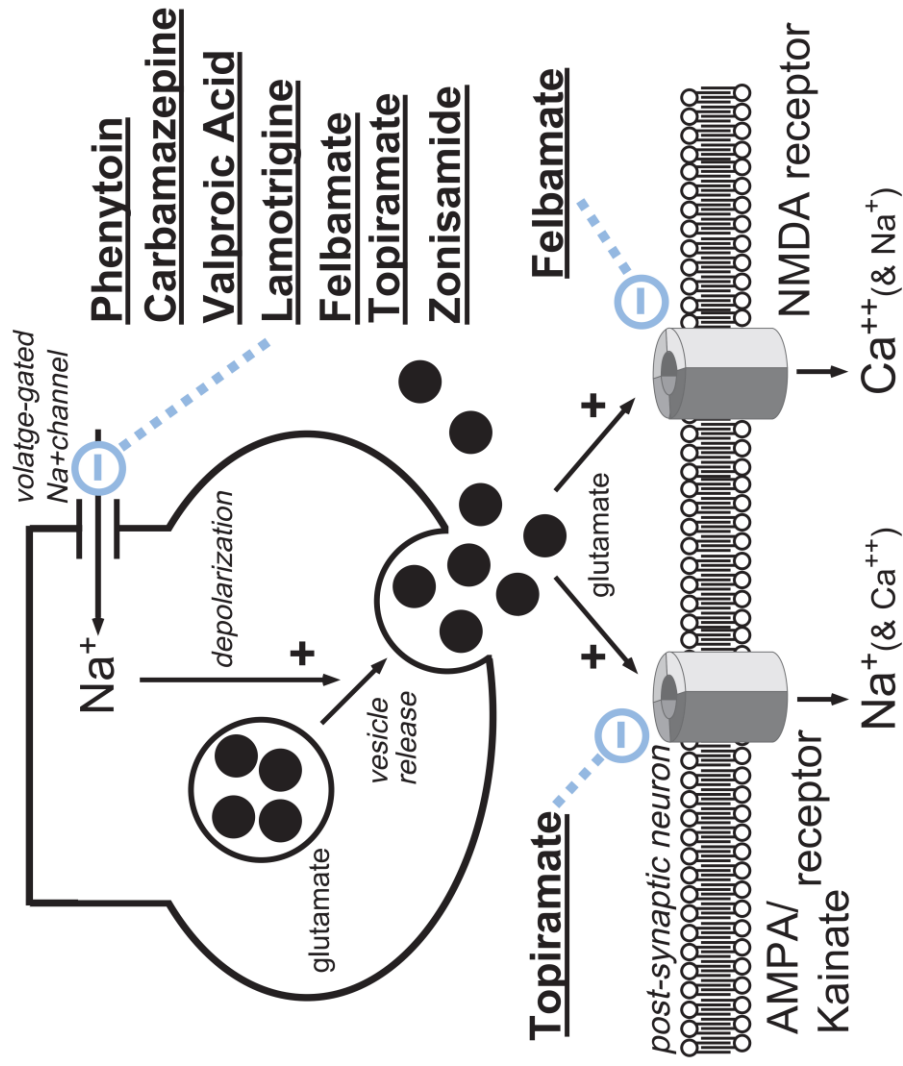


صورة جميلة تلخص أهم الأدوية المضادة للصرع..
حيث نلاحظ أن لها آليتان: تنبيه المستقبلات المثبطة أو تثبيط المستقبلات المنبهة

Inhibitory neuronal projection



Excitatory neuronal projection



الاستعمالات السريرية لمضادات الصرع (للاطلاع)⁷

نموذج النوبة	الدواء التقليدي	الأدوية الحديثة
النوبة الجزئية البسيطة	carbamazepine phenytoine valproate	gabapentin lamotrigine levetiracetam tiagabine Topiramate
النوبة الجزئية المعقدة	carbamazepine phenytoine valproate	gabapentin lamotrigine levetiracetam tiagabine Topiramate
النوبة الجزئية المعممة بشكل ثانوي ب نوبة مقوية رمعية	Carbamazepine phenobarbital phenytoine primidone Valproate	gabapentin lamotrigine levetiracetam tiagabine Topiramate
النوب المعممة: الغيبوبة النوب الرمعية العضلية النوب المقوية الرمعية	ethosuximide valproate valproate carbamazepine phenobarbital phenytoine primidone Valproate	lamotrigine lamotrigine topiramate lamotrigine topiramate
الحالة الصرعية	Carbamazepine phenytoine Phenobarbital Chlormethiazol	—

⁷ ذكر الدكتور أنّ هذا الجدول غير مطلوب وإنما عرضه ليبقى كمرجع لنا في السنوات القادمة.

الحرائك الفارماكولوجية لمضادات الصرع

- إن التوافر الحيوي للأدوية المضادة للصرع من طريق الفم بلعاً **جيد وأحياناً جيد جداً** وذلك نتيجة الاختلاف في الامتصاص، الذي يمكن أن يكون بطيئاً أو سريعاً يتعلق بالوجبات والتدخلات الدوائية.
- يختلف توزيع الأدوية في النسيج وذلك وفقاً لقابلية انحلالها في الدسم** والتي تعدّ عامل مؤثر في التوزيع النسيجي، فهو أعظمي بالنسبة للفينوباربیتال (Phenobarbital) (كثير الانحلال بالدسم) لذلك يكون انتشاره واسع.
- تعتبر الحاجز الدموي الدماغي وهذا ما يفسر إمكانية استعمالها في الأمراض العصبية النفسية.
- تخضع العديد من هذه الأدوية للاستقلاب الكبدي الأولي، الأمر الذي يُفسر **التدخلات الدوائية** الممكنة والتي تتفاقم بسبب:
 - حَث بعض الأدوية للأنزيمات الكبدية (Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoine).
 - أو تثبيطها للأنزيمات (Valproic Acid, Felbamate, Topiramate).
- بعض مضادات الصرع كـ Carbamazepine تتميز بأنها حاث ذاتي أنزيمي.

جدول عن الحرائك الفارماكولوجية لمضادات الصرع (للاطلاع)

الدواء	Tmax / ساعة	الارتباط البروتيني %	الاستقلاب	الإطراح	T ½ / ساعة	الفترة لحصول حالة التوازن / يوم
Valproic Acid	4	90	كبدى	كلوى	20 - 5	4 - 2
Carbamazepine	2	75	كبدى (فعال)	كلوى + صفراوى	24 - 8	8 - 3
Ethosuximide	3 - 7	0	كبدى	كلوى	20 - 60	7
Felbamate	1 - 4	25	كبدى	كلوى وكبدى	15 - 23	4
Gabapentine	2 - 3	-	-	كلوى	7 - 5	2 - 1
Lamotrigine	2 - 3	-	-	كلوى	25	15 - 3

2	11 - 7	كلوي	كبدى	10	3 - 1	Levitiracetam
3	14 - 8	كلوي	كبدى (فعال)	40	-	Oxcarbazipine
30 - 10	- 40 140	كلوي	كبدى	50	8 - 2	Phenobaribital
12 - 3	- 10 24	كلوي + صفراوي	كبدى قابل للإشباع	90	-	Phenytoine
2	9 - 7	كلوي	كبدى	96	2	Tiagabine
8 - 4	2 - 1	كلوي وكبدى	كبدى	15	4 - 3	Topiramate
2	8 - 5	كلوي	-	-	2 - 1	Vigabatrin

التأثيرات الجانبية لمضادات الصرع (للاطلاع)

الدواء	التأثيرات غير المرغوبة الرئيسة
Valproic Acid	رجفان، زيادة في الوزن، إقياء، غثيان، صلع، وذمات محيطية، التهاب بنكرياس حاد، إصابة كبدية، نقص صفيحات دموية، اعتلال دماغي، قلة الكريات البيضاء
Carbamazepine	نعاس، دوار، صرع، غثيان وإقياء، اضطراب الرؤية، شفع، قلة الكريات البيض المحببة، نقص صوديوم الدم، متلازمة Steven-Johnson، طفح، إصابة كبدية، فقر دم لا مصنع
Ethosuximide	قمه، غثيان وإقياء، نعاس، صداع، دوار، اضطراب في الشخصية، متلازمة Steven-Johnson، طفح، غياب المحببات، فقر دم لا مصنع
Felbamate	قمه، غثيان وإقياء، أرق، صداع، دوار، فقر دم لا مصنع، قصور كبد
Gabapentine	نعاس (يعتمد على المقدار)، دوار، هزع، تعب، طفح، متلازمة Steven-Johnson، اضطراب التحمل

Lamotrigine	دوار، هزج، نعاس، صداع، شفع، اضطراب الرؤية، غثيان وإقياء، طفح، متلازمة Steven-Johnson، إصابة كبدية، إصابة معوية
Levitiracetam	نعاس، وهن، دوار، قمه، اضطراب التحمل، نقص المعتدلات، نقص الصفائح
Oxcarbazepine	دوار، شفع، هزج، صداع، طفح، نقص صوديوم الدم
Phenobarbital	نعاس، اضطراب التحمل، اضطراب في الإدراك، طفح، متلازمة Steven-Johnson، إصابة كبدية، غياب المحببات، نقص الصفائح، رثية، ذئبة حمامية
Phenytoine	هزج، انحراف، غثيان وإقياء، ضخامة اللثة، اكتئاب، تشوش، فقر دم كبير الكريات، نوب، عد، شعرانية، كثافة الوجه، حثل دموي، ذئبة حمامية، طفح، متلازمة Steven-Johnson، تسمم كبدي
Tiagabine	دوار، نرفزة، تعب، تشوش، رجفان
Topiramate	نعاس، دوار، هزج، اضطرابات نفسية، اضطراب الإدراك، فقر دم، قلة الكريات البيضاء، صلح، حصيات كلوية
Vigabatrin	تهدئة، تعب، زيادة وزن، اكتئاب، نفاس، طفح، اضطراب جنسي

مضادات الاستطباب أدوية الصرع

- يُمنع استعمال أي دواء مضاد للصرع في **حال فرط التحسس** تجاهه.
- يُمنع استعمال بعض الأدوية في بعض أشكال الصرع المترافقة بالغيوبة لأنها ستزيد الحالة المرضية سوءاً (كالتياغابين Tiagabine في معالجة أشكال الصرع المترافقة بالغيوبة).
- يُمنع استعمال بعض الأدوية في **بعض الحالات المرضية المرافقة**:
 - يُمنع استعمال حمض الفالبوريك Valproic Acid وتياغابين Tiagabine وفيلبامات Felbamate، عند المصابين بأمراض كبدي لأن معظم أدوية الصرع يكون استقلابها كبدي وفي حال وجود أذية كبدية فجميع الأدوية التي تستقلب عن طريق الكبد إما أن يتم تعديل جرعتها من أجل أن تتناسب مع الأذية الكبدية أو البحث عن بدائل أخرى.
 - يُمنع استعمال Phenobarbital و Carbamazepine في حال البورفيريا.
 - يُمنع استعمال Felbamate و Carbamazepine في الأمراض الدموي.

- يُمنع استعمال phenobarbital في قصور التنفس.
- يُمنع استعمال carbamazepine في الحصار الأذيني البطيني.
- يُمنع بعض المشاركات الدوائية لأن التداخلات على مستوى الاستقلاب (Saquinavir مع Phenobarbital و Carbamazepine)⁸، (Mefloquine مع Valproic Acid).

ملاحظة:

عند إعطاء الأدوية التي تؤثر على جملة السيتوكروم P450 سواء تثبيط أو تنشيط يجب الانتباه إلى الأدوية الأخرى من أجل المشاركات الدوائية.

قصة لحفظ الممنوعات:

- تيا يلي اختارت الغاب الجديد (تذكرتها من القصة الماضية ☺؟)، يا سيدي وهية بالسوق تعبت وقررت تأخذ بريك فاشتريت ليمون حامض وفاتت عالسينما لتشوف فلم رعب، قام انضرب الكبد تبعها: ")
- وفوراً نقلوها بسيارة مازن عالبار بالتل، بس وهن عالطريق ضربوا ب بوري ضخم بنص الشارع 3:
- المهم مرقت عخير، بس وهية بسيارة مازن تذكرت الدم يلي شافتو بالفلم: ")
- وكمان هية بسيارة مازن من الرعبة تباطأ قلبها ❤
- وأخيراً وصلوا عالبار بالتل بس كان مقطوع نفسها من يلي صار: ")
- كل نقطة بتعبر عن منع:
- تيا يلي اختارت الغاب: تياغابين، بريك + حامض: حمض الفالبورات، فلم: فيلبامات انضرب الكبد: يمنع استعمالن عند وجود أمراض الكبد.
- سيارة مازن: كاربامازيبين، عالبار بالتل: فينوباربيتال، بوري: يمنع استخداما بوجود بورفيريا.
- سيارة مازن: كاربامازيبين، فلم: فيلبامات، الدم: يمنع استخداما بوجود أمراض دموية.
- سيارة مازن: كاربامازيبين، تباطأ قلبا: حصار أذيني بطيني.
- عالبار بالتل: فينوباربيتال، مقطوع نفسها: قصور تنفس.

⁸ Phenobarbital حاث إنزيمي يسرع استقلاب Saquinavir و هو مضاد فيروسي وبالتالي تنقص فعاليته او تنعدم.

القواعد الأساسية في معالجة الصرع

1. **عدم البدء بالمعالجة قبل وضع تشخيص واضح ومؤكد للصرع:**
يعتمد التشخيص **بشكل رئيس** على الموجودات السريرية والقصة المرضية من خلال مرافقين المريض، **وبشكل ثانوي** على تخطيط الدماغ الكهربائي (EEG) ولا فائدة من مراقبة العلاج بالاستناد إلى الموجودات التخطيطية.
2. يجب الأخذ بالاعتبار **شكل النوب الصرعية قبل اختيار الدواء**، خشية تفاقم بعض الأشكال الصرعية (الغيبوبة، الصرع الرمعي العضلي) ببعض الأدوية المضادة للصرع (كما ذكرنا سابقاً).
3. **اختيار الدواء المناسب للوضع الفيزيولوجي والصحي للمريض** (وظائف كبدية أو كلوية...)، بحيث يتم اختيار الدواء الأكثر فعالية والأقل ضرراً.
4. **يُعتمد في البدء على المعالجة بدواء واحد**، بحيث يتم البدء بمقادير صغيرة، تزداد تدريجياً حتى بلوغ المقدار الكافي والثابت والوصول حتى مرحلة التوازن (Steady-State⁹)، وفي حال عدم كفاية الفعالية، يُسمح بزيادة المقدار (اختلاف بين الأفراد)، بحيث لا نتجاوز المقدار الأعظمي المحتمل أو المشاركة مع دواء آخر.
5. **يُفضل البعض الاعتماد على المعالجة الثنائية**، لأنها تزيد من فعالية العلاج وتنقص في الوقت نفسه من شدة التأثيرات غير المرغوبة (حيث أن استعمال مقادير أقل من كلا الدوائين يقلل من احتمال ظهور التأثيرات الجانبية).
6. يجب معايرة التراكيز البلاسمية للدواء المضاد للصرع في حالتين:
A. **لتفسير حدوث تسمم دوائي:**
 - هناك بعض الأدوية المضادة للصرع التي تمتاز بهامش أمان ضعيف (مسلك علاجي ضعيف) كالفينتوئين حيث ننتقل هنا بسرعة من تأثير علاجي إلى تأثير سمي.
 - مثلاً عند إعطاء الفينتوئين بجرعات علاجية اعتيادية ومع ذلك ظهر تأثير سمّي، هنا نلجأ إلى المعايرة لمعرفة سبب ظهور تأثيرات سمية رغم استخدام جرعات علاجية المسموح بها.
 - فقد يكون هناك تداخل دوائي أدى إلى زيادة التراكيز البلاسمية أو تنافس على ارتباط على البروتينات أو الإنزيمات أو قصور في وظائف الكبد فيحدث عملية تأخير للتخلص من الدواء.

⁹ لمزيد من المعلومات عن مرحلة التوازن راجع بوست الأربيسز:

B. فشل العلاج (في البدء) أو عدم كفاية الفعالية العلاجية:

- حيث أن هناك علاقة تربط بين التراكيز الدموية والفعالية الفارماكولوجية لأغلب مضادات الصرع.
 - في حالات يتم إعطاء الدواء بالجرعات الاعتيادية المناسبة ووصلنا إلى الجرعة القصوى والفعالية العلاجية ضعيفة أو معدومة فهنا نحاول معرفة سبب عدم الفعالية العلاجية فنقوم بالمعايرة.
 - فقد يكون السبب أن الامتصاص في مستوى الأمعاء غير كافي أو أن الاستقلاب في العبور الكبدي الأولي كبير أو هنالك تنافس على المستقبلات أو هنالك دواء حاث لإنزيمات كبدية وبالتالي يُستقلب مضاد الصرع بسرعة ويقوم الجسم بإطراحه.
7. الانتباه إلى حوادث **التداخل الدوائي** بين الأدوية المضادة للصرع فيما بينها، وأو بينها وبين الأدوية الأخرى، وذلك بسبب تأثيرات مضادات الصرع الحادة أو المثبطة لأنزيمات الكبد.
8. يجب **قبل** معالجة الصرع (والتي قد تكون مديدة) **مراقبة الوظائف الحيوية في العضوية** في سياق المعالجة المضادة للصرع، ولإسيما (الكبدية، كلية، الدموية والشوارد) وأحياناً يجب إجراء بعض الفحوص المتتمة، مثلاً يجب قياس الساحة البصرية أثناء مراقبة العلاج بالـ Vigabatrin.
9. يجب أن يخضع استعمال الأدوية المضادة للصرع **عند الحامل** إلى قواعد صارمة وذلك خشية خطر التشوه الجنيني، بحيث **يتم اختيار دواء واحد وبأقل مقدار فعال** ويضاف إلى المعالجة بالفولات (أو الفوليك أسيد).
- كذلك يجب الانتباه عند المرأة المصابة بالصرع أثناء **استعمالها لموانع الحمل الفموية** (ضرورة ضبط المقدار)، لأن غالبية الأدوية المضادة للصرع هي إما حادة أو مثبطة للإنزيمات الكبدية فقد تُسرع الاستقلاب لموانع الحمل الفموية مما يؤدي إلى حمل غير مرغوب.
10. أخيراً **يجب عدم وقف الدواء المضاد للصرع بشكل مفاجئ** خشية عودة ظهور النوب أو متلازمة السحب، بحيث يتم الوقف تدريجياً مع الانتباه إلى ضرورة المراقبة على توقيت الاستعمال.

ولأن طلبة الطب محط الأنظار دوماً عند حدوث أي نوبة صرع، نعرض إليكم أهم النصائح التي يجب اتباعها عند إصابة شخص ما أمامك بنوبة صرعية وهذه

الفقرة إضافية للاطلاع...

التعامل مع النوب التوترية الرمعية Tonic-clonic seizures

خلال النوبة:

- 1) لا تخاف ولا تتوتر فمريض الصرع خلال النوبة لا يؤذي أحداً (ما بياكلك :3).
- 2) خذ أنت بزمام المبادرة في تدبير المريض ما لم يكن هناك أحدٌ أعلم منك.
- 3) **عَيِّر (راقب واحسب) الوقت** من بدء حدوث النوبة وحتى لحظة انتهائها (نشر لاحقاً).
- 4) امنع الناس والجماهير من التجمع حول المريض.
- 5) ضع وسادة أو بعض الملابس تحت رأس المصاب لمنع إصابة رأسه بأي كدمة.
- 6) لا تحاول حمل الشخص المصاب ولا تقاوم حركاته، فقط دعه يستلقي.
- 7) لا تحاول تقييد المصاب.
- 8) لا تحرك المصاب ما لم يكن الشخص في مكان خطير (على سبيل المثال: في الطريق أو بجوار النار).
- 9) **انقل الأشياء الخطرة بعيداً** عن الشخص المصاب.
- 10) لا تضع أي شيء في فم الشخص، أو تحاول تحريك اللسان.
- 11) إذا لاحظت نسمة على المريض قبل نوبة الصرع، حاول توجيه الشخص إلى مكان آمن أو حاول تخفيف السقوط المتوقع على الأرض قدر الإمكان.

▪ فقط انتظر وراقب المريض وتأكد من إبعاد الناس والأشياء الخطرة حوله، ولا تحاول معاكسة حركاته أبداً حتى تنتهي النوبة.

بعد انتهاء النوبة:

- 1) ضع الشخص في **وضعية استرداد الوعي**.
- 2) تأكد من أن تنفس المصاب قد عاد بشكل طبيعي.
- 3) من الطبيعي أن يتوقف التنفس لفترة قصيرة أثناء الجزء التوتري tonic من النوبة، ويكون وجه المصاب شاحب أو مزرق. خلال الجزء الرمعي clonic يكون التنفس غير منتظم. بعد انتهاء النوبة يعود التنفس إلى طبيعته.
- 4) إذا لم يكن الأمر كذلك، فتتحقق من عدم توقف التنفس لأسباب أخرى مثل الطعام.
- 3) ابق مع المصاب وتحدث معه، أعط الطمأنينة له.

- (4) قد يستغرق الأمر بعض الوقت حتى يستيقظ الشخص تماماً، لذا لا تترك الشخص بمفرده في حين بقاءه في حالة ذهول أو في حيرة من أمره.
- (5) لا تقدم للمصاب طعام للأكل أو الشراب حتى تتأكد من استعادة وعيه تماماً.
- (6) عادةً **لا** تكون هناك حاجة لاستدعاء طبيب أو سيارة إسعاف.
- (7) **غالباً** يكون المريض متعباً جداً بعد نوبة الصرع، فساعدته.

حالات يجب فيها استدعاء الطبيب أو الإسعاف:

- (1) إنها النوبة الأولى للشخص.
- (2) حدثت إصابة لا يمكن التعامل معها (جرح خطير).
- (3) استمرت النوبة لأكثر من 5 دقائق (تذكر أنك بدأت تغيير الوقت منذ بدء النوبة).
- (4) تكرار النوب واحدة تلو الأخرى، هذه حالة طارئة وتحتاج إلى علاج عاجل لوقف النوبة.
- (5) هناك صعوبة في التنفس أو عدم عودة الوعي كاملاً أو الشخص مصاب بالسكري أو المرأة حامل.

فيديو يوضح أهم النصائح في تدبير النوبة:

<https://www.youtube.com/watch?v=FBEj9H42fa4>

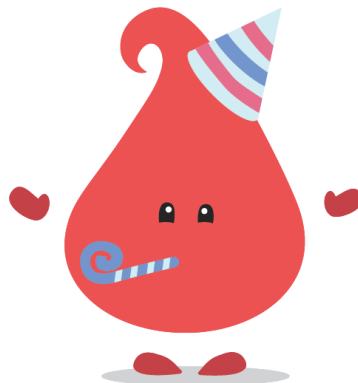
فيديو يوضح وضعية استرداد الوعي:

<https://www.youtube.com/watch?v=GmqXqwSV3bo>



الأوفر الفيو هو أن تراجع القصص المكتوبة عن الأدوية.

فيديو كابلان: Pharm01_Raymon_Sec04_Ch06d_AntipsychoticDrugs



نصل وإياكم إلى نهاية محاضرتنا * _ *

لا تنسونا من صالح دعائكم * _ *



RBCs



المسكنات (1): مضادات الالتهاب غير الستيرويدية



السلام عليكم *

نعود معكم أصدقاءنا بمحاضرة جديدة نبدأ فيها بالحديث عن مسكنات الألم، حيث سنتناول في هذه المحاضرة أحد أنواع مسكنات الألم وهو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، لنكمل مع المسكنات المورفينية في المحاضرة القادمة، راجين من الله وصول المعلومة بالشكل الأمثل والأوضح، إليكم فهرس المحتويات ^^

الصفحة	العنوان
1	مقدمة عن الألم
3	تقييم شدة الألم
4	جملة تسكين الألم الطبيعية
6	المسكنات
10	NSAIDs
10	التأثيرات الفارماكولوجية لـ NSAIDs
12	الاستعمالات السريرية لـ NSAIDs
13	التأثيرات غير المرغوبة لـ NSAIDs
15	مضادات استطباب لـ NSAIDs
16	لـ NSAIDs والحوادث القلبية الوعائية
17	تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs
20	Acetaminophen لـ
22	الأسبرين Aspirin
27	مشتقات حمض البروبيونك
27	سيليكوكسيب Celecoxib

مقدمة عن الألم

- ☆ يُعتبر تدبير الألم Pain من أهم التحديات السريرية التي تواجه الأطباء والعاملين في مجال الصحة بشكل عام.
- ☆ **الألم:** إحساس مزعج¹، يحدث نتيجة لسلسلة من العمليات الكيميائية العصبية في الجهاز العصبي المحيطي والمركزي.
- ☆ **المسكنات:** هي أدوية قادرة على **تخفيف أو تعطيل** الشعور بالألم بآليات مختلفة إما عن طريق **رفع عتبة الشعور بالألم** أو **معاكسة بعض الوسائط العصبية** التي تتدخل في آلية الألم.
- ☆ هذه الأدوية **عَرَضِيَّة**، تتوجه نحو علاج الألم كعَرَض **دون أن تتناول السبب المُحدث للألم**، فهي **لا تزيل سبب الألم** كما تفعل **مزيلات الألم Antalgics**² (وهنا يكمن الفرق بين هذين النوعين من الأدوية).
- كـ مثال (1): في حال كان لدينا مريض يعاني من التهاب لوزات أو التهاب بلعوم جرثومي فإننا نعطيه أسبرين أو باراسيتامول (أدوية مسكنة للألم) تُخفض الحرارة مؤقتاً وتُسكن الألم، ولكن الحرارة والألم سوف يعودان عند زوال تأثير الدواء المسكن، أما عندما نعطي المريض مضاد حيوي نكون قد توجهنا لعلاج السبب المُحدث للألم والحرارة وهو الالتهاب الجرثومي الذي يعاني منه المريض.
- كـ مثال (2): في حال كان لدينا مريض يعاني من التهاب مفاصل، فإننا عندما نعطيه مضادات الالتهاب غير الستيرويدية مثل الديكلوفينات يكون توجهنا العلاجي **مزيل للألم**، لأن السبب الرئيسي للألم هو **الالتهاب**، وبالتالي فإننا نستفيد من الديكلوفينات كأدوية مزيله لسبب الألم (الالتهاب الحاصل) ومسكنة للألم في الوقت نفسه.

يمكن تقسيم الألم إلى نوعين:

- 👉 **الألم السريع:** الذي يُوصف **بالحاد Acute** والماض والثاقب الكهربائي، ويمكن للدماغ **تحديد منطقة الألم السريع بدقة بالغة**، وعادةً ما يُثار هذا الألم بالتنبيه الميكانيكي والكيميائي.

¹ الألم هو أكثر شيء يدفع المريض لمراجعة الطبيب، حيث قد يعاني المريض من أعراض أخرى غير الألم ولكنه قد يتغاضي عنها، ولكن مع وجود الألم مترافق معها فلا يكون هناك أي مجال للتغاضي أو التناسيه أو التغاضي عنه.

² التي تعالج وتزيل السبب.

👉 **الألم البطيء:** الذي يُوصف **بالمزمن Chronic** والموجع والغثياني والمحرق، في هذا النوع من الألم **لا يستطيع الدماغ تحديد منطقة الألم بدقة**، بل يقتصر على جزء رئيس من الجسم.

تقييم شدة الألم

- ★ **الألم عرض ذاتي Subjective** وليس بعرض موضوعي Objective، أي أن **عملية تقييم شدة الألم تتعلق بالمريض نفسه**.
- ★ يختلف الارتكاس تجاه الألم من شخص إلى آخر، بمعنى أن هناك أشخاص لديهم القدرة على تحمل الألم بشكل كبير على عكس بعض الأشخاص الذين يشعرون بالألم عند أقل شدة مسببة للألم.
- ★ إذاً تقييم شدة الألم **ليس تقييم موضوعي دقيق** كما هو الحال عند قياس الحرارة أو عند قياس الضغط الشرياني أو قياس تركيز السكر في الدم، ففي الحالات السابقة نستطيع التحديد بدقة درجة حرارة الجسم أو الضغط الشرياني عند المريض، بينما في تقييم شدة الألم لا يوجد مقياس دقيق.

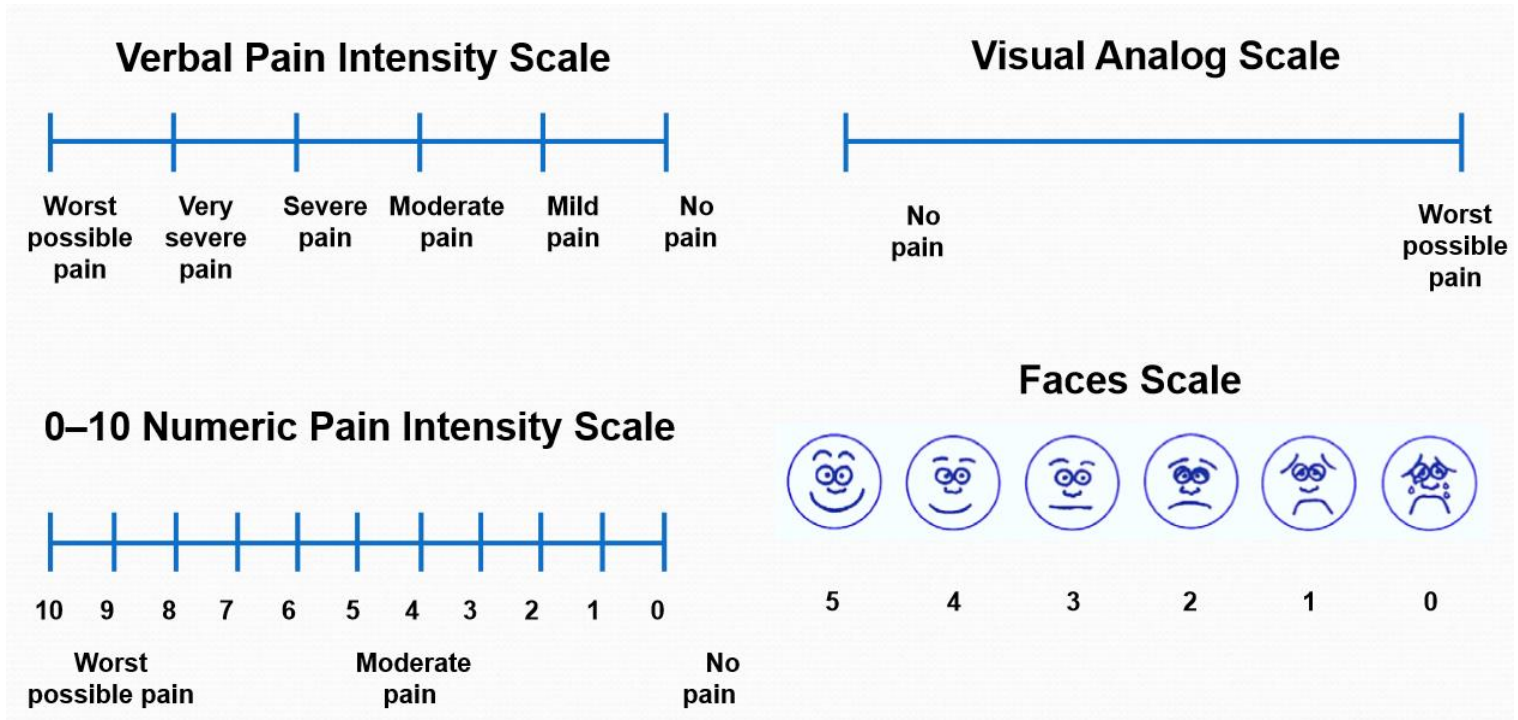
إذاً الألم هو عرض ذاتي Subjective Symptom، وعملية تقييم الألم تعتمد على تقدير المريض ووصفه للحالة الذي لا يُعتبر دقيقاً تماماً.

★ هناك بعض المقاييس المستعملة التي تُمكن من تقييم شدة الألم **بالاعتماد على المريض نفسه**، ومن هذه المقاييس:

- **مقياس شدة الألم اللفظي:** يتم تقييم شدة الألم من خلال الاعتماد على إجابة المريض، هل الألم شديد جداً أم متوسط أم خفيف أو...
- **مقياس تعابير الوجه:** يتم تقييم شدة الألم بالاعتماد على تعابير وجه المريض، والهدف من هذا المقياس هو إيجاد **وسيلة قريبة من الموضوعية** لتحديد شدة الألم وقياسها، إلا أنه وبالرغم من ذلك يعد هذا المعيار غير دقيق تماماً³.
- **مقياس النظير البصري⁴:**
- **مقياس شدة الألم الرقمي:** نطلب من المريض أن يقيس شدة ألمه من 10.

³ كون الارتكاس للألم مختلف بين المرضى، كما أن تقديرنا لشدة ألم المريض اعتماداً على تعابير الوجه مختلف.

⁴ مقياس النظير البصري: هو مقياس "استجابة القياس النفسي" ويستخدم في الاستبيانات، ويعتبر مقياس النظير البصري أداة قياس للخصائص السلوكيات الشخصية التي لا يمكن قياسها بشكل مباشر، فعند الإجابة على أحد عناصر المقياس، يحدد المستجيبون مستوى اتفاهم مع عبارة ما بتوضيح موقفهم عبر خط متصل بين نقطتين. (المصدر ويكيبيديا).



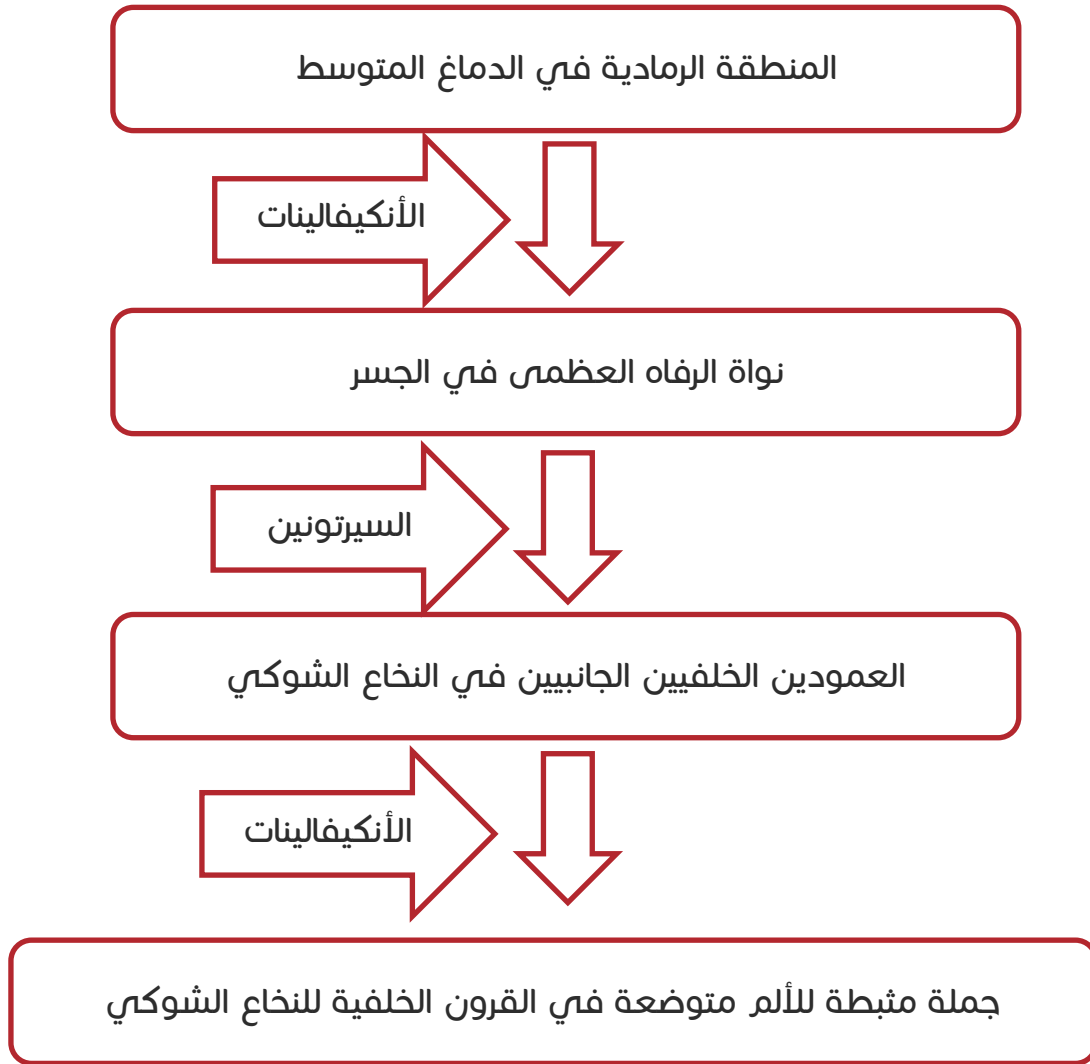
توضح الصورة المقاييس الأربعة لتقييم شدة الألم.

الوسائط الالتهابية المؤثرة على مستقبلات الألم

- شوارد الهيدروجين.
- ATP.
- السيروتونين (5HT1).
- البراديكينين (B2).
- السيتوكينات: $TNF\alpha$, IL (1,6,8).
- الـ Eicosanoids: LTB_4 , LTD_4 , PGE_2 .
- الهيستامين H1.

جملة التسكين الطبيعية

★ تختلف درجة ارتكاس الأشخاص للألم اختلافاً كبيراً، وهذا يعود جزئياً إلى قدرة الدماغ في تنظيم درجة دخول الإشارات الألمية إلى الجملة العصبية **نتيجة تفعيل جملة التسكين الطبيعية** والتي تتألف من ثلاث مواقع وفقاً للتالي (انظر المخطط في الصفحة التالية):



ملاحظة: الأنكيفالينات هي أحد الأندروفينات (المورفينات داخلية المنشأ) التي تلعب دوراً في تسكين الألم عند الإنسان، كما أن السيروتونين يلعب دوراً في هذا المجال أيضاً (تسكين الألم).

معالجة الألم

- ⊕ **التنبيه الكهربائي** في المنطقة الرمادية في الدماغ المتوسط أو في نواة الرفاه العظمى.
- ⊕ **تنبيه الألياف الحسية الكبيرة** الواردة من مستقبلات اللمس المحيطة.
- ⊕ **المخدرات العامة**: حيث تزول جميع الإحساسات وأولها حس الألم.
- ⊕ **المخدرات الموضعية**: حيث يزول حس الألم موضعياً.
- ⊕ **مزيلات الألم Antalgics**: تُستخدم لمعالجة السبب الذي أدى للألم.
- ⊕ **المسكنات Analgesics**: تُستخدم لتسكين الألم (موضوع بحثنا).

سنحدث عن مزيلات الألم بدايةً، لننتقل إلى الحديث عن مسكنات الألم بشيء من التفصيل..

مزيلات الألم Antalgics

- ✧ **مضادات الالتهاب:** مثل مضادات التهاب المفاصل التي تمتلك كلا التأثيرين المسكن للألم والمضاد للتهاب.
 - ✧ **مضادات الانتان:** (الصادات الحيوية).
 - ✧ **مضادات التشنج:** تستخدم لمعالجة الألم ذو المنشأ التشنجي، وتُعد المرخيات العضلية الأفضل في هذا المجال (إذاً هي ليست مسكنات للألم وإنما عاكسة للتشنج العضلي)، مثل إعطاء الأتروبين أو السكوبولامين في تشنجات الأنبوب الهضمي أو الديازيبام في تشنجات العضلات الهيكلية.
 - ✧ **مضادات نقص الأكسجة القلبية:** مثال: لدينا مريض لديه نوبة خناق صدر، نعطيه موسع وعائي (النتروغليسرين تحت اللسان) الذي يخفف الألم، لكن يجب معرفة أن النتروغليسرين ليس مسكن ألم ولكن تأثيره الموسع للأوعية حسن التروية الدموية للقلب وقلل من الحمل على العضلة القلبية⁵ (وبالتالي قلل من حاجة القلب إلى الأوكسجين)، وبالتالي سبب إراحة المريض.
- ننتقل الآن للحديث عن المسكنات وأنواعها..

المسكنات Analgesics

- ☆ هي أدوية قادرة على **تخفيف أو تعطيل الإحساس الألمي**.
- ☆ أدوية **عرضية** تؤثر على الطريق الألمي في المحيط والنخاع والدماغ، **دون أن تطال السبب المحدث للألم**.

نميز نوعين من المسكنات:

- ✧ **المسكنات المحيطية:** كمضادات التهاب غير الستيروئيدية.
- ✧ **المسكنات المركزية:** المورفينية وغير المورفينية.

⁵ توضيح: حيث يعمل النتروغليسرين على التقليل من الحمل القلبي Preload من خلال توسيع الأوردة "بجرعاته المنخفضة"، والحمل البعدي Afterload من خلال توسيع الشرايين "بجرعاته المرتفعة"..

تدبير الألم

لا بد من معرفة أنه لا يوجد مسكن ألم يمكن استعماله لجميع أنواع الألم، إنما يكون التوجه للمسكن الأكثر ملائمةً حسب نوع الحالة المرضية وفقاً للتالي:

1. في حالة الصداع أو الآلام المفصلية الخفيفة أو متوسطة الشدة \Leftarrow مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs هي الخيار الأفضل⁶.

2. في حالة الآلام الحادة أو المزمنة الناجمة عن الأورام \Leftarrow تكون المورفينات Opioids هي الخيار الأفضل.

3. أما في حالة الألم من منشأ عصبي Neurogenic \Leftarrow يستجيب بشكل جيد لمضادات الاختلاج Anticonvulsant (كالبريغابالين Pregabalin) أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (أميتربتيلين Amitryptiline)، أو مثبطات عود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين (كالدولكسيتين Duloxetine)، تكون هذه الأدوية أكثر فعالية من الـ NSAIDs والمورفينات.

إذاً يعتمد كيفية تدبير الألم على نوعه.

سنحدث في هذه المحاضرة عن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، لنكمل بالمسكنات المورفينية في محاضرة لاحقة، وقبل البدء بالحديث عن الـ NSAIDs وعملها سنقوم بتذكرة باصطناع البروستاغلاندينات..

اصطناع البروستاغلاندينات

❖ يتم اصطناع البروستاغلاندينات ابتداءً من حمض الأراشيدونيك الذي يتحرر من

الفوسفوليبيدات النسيجية بواسطة أنزيم الفوسفوليبياز A2.

❖ يوجد سبيلان للاصطناع:

1. سبيل سايكلوأوكسجيناز: الذي يعطي البروستاغلاندينات والترومبوكسانات، وذلك عن

طريق إنزيمات Cyclo-oxygenases (COX-1, COX-2).

2. سبيل الليبوأوكسجيناز: الذي يعطي اللوكوترينات، وذلك عن طريق إنزيمات

الـ Lipoxxygenase.

⁶ كما ذكرنا، تُعتبر مضادات الالتهاب الغير ستيرويدية مسكنة ومضادة للالتهاب في نفس الوقت بحالة التهاب المفاصل.

إذاً، كيف نقوم بتثبيط اصطناع البروستاغلاندينات؟

- يتم هذا التثبيط عن طريق مثبطات إنزيمات الـ COX1 أو الـ COX2 التي توقف سبيل السايكلوكسجيناز وتمنع تشكل الـ PGs بشكل أساسي بالإضافة للترومبوكسانات.

مثبطات الـ COX

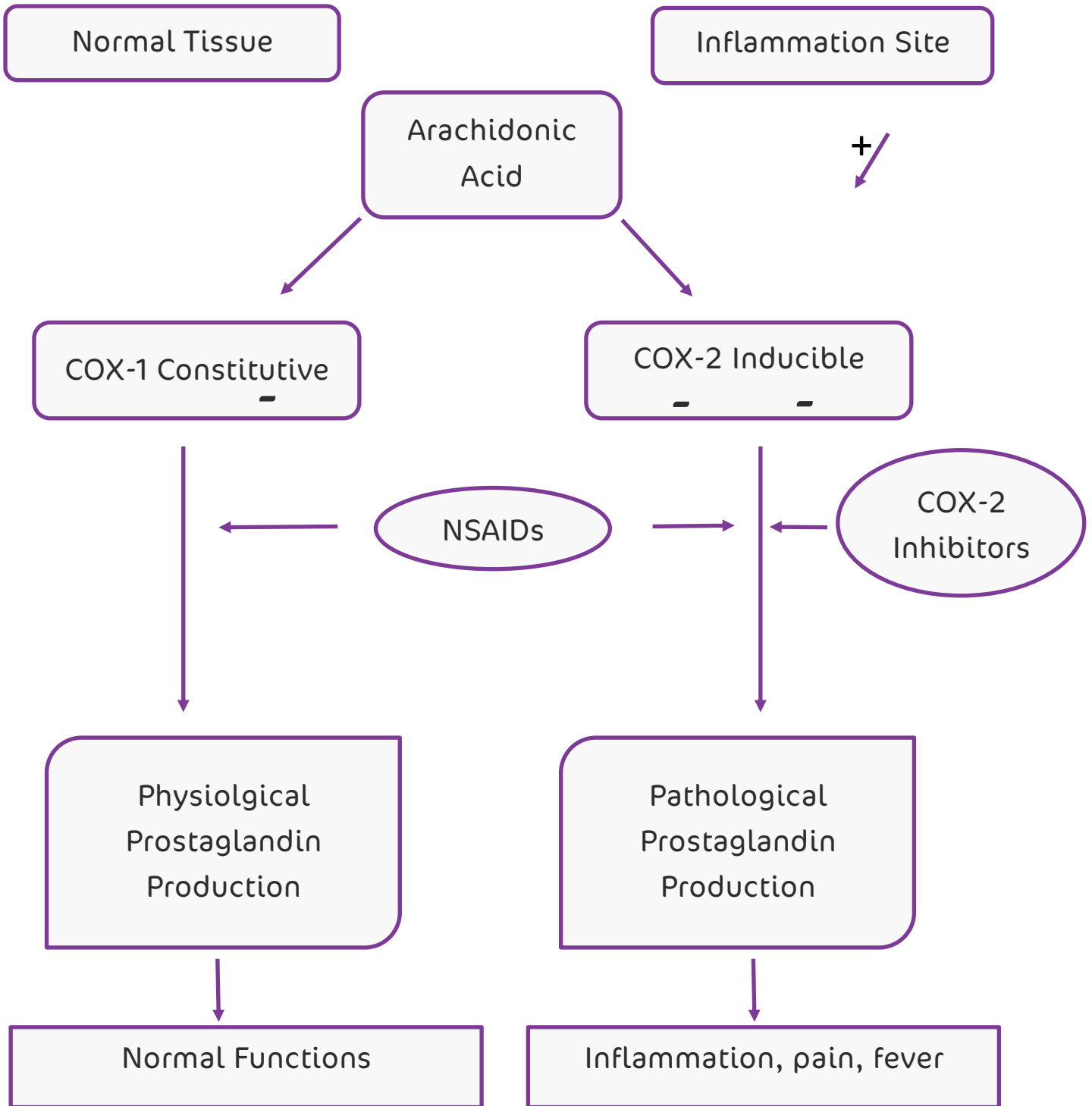
- يوجد إنزيم الـ COX-1 بشكل طبيعي في الجسم، حيث يعمل على تنظيم العمليات الخلوية الطبيعية مثل: حماية المعدة، تجمع الصفائح، وظائف الكلية وغيرها..
- بينما يُحرّض تصنيع وتفعيل إنزيم الـ COX-2 في الحالات الالتهابية، والذي يكون مسؤولاً عن المظاهر المرافقة للالتهاب وارتفاع الحرارة والألم..
- وبالتالي:

- يعد تثبيط الـ COX-2 (الذي يتفعل في الحالات الالتهابية) عن طريق مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs مثلاً المسؤول عن التأثير المضاد للالتهاب والمسكن للألم لها.
- بينما تثبيط الـ COX-1 هو المسؤول عن التأثير المضاد لتجمع الصفائح والتأثيرات الأخرى الغير مرغوبة لها (أي الـ NSAIDs).

جدول يوضح أنواع إنزيمات الـ COX ووظيفتها ومثبطاتها..

المثبطات	الوظيفة	التعبير	COX
عن طريق NSAIDs مثل الـ Aspirin	لها دور في الألم العضوي، وظيفة الصفائح الدموية، حماية المعدة	بشكل طبيعي في جميع أنحاء الجسم	COX-1
عن طريق NSAIDs ومثبطات COX2 مثل: celecoxib (Celobrex)	بشكل طبيعي: لدونة مشبكية. محرّض: التهاب، ألم، حمى.	مُحرّض وبشكل طبيعي في الدماغ والكلية.	COX-2
الأسيتامينوفين Acetaminophen وبعض الـ NSAIDs	لها دور في مسارات الألم (وليس مسارات الالتهاب)	بشكل طبيعي في القلب والدماغ.	COX-3 ⁷

⁷ المعلومات عنها ضئيلة.



ننتقل الآن للتفصيل بأحد أهم مثبطات إنزيمات الـ COX وأحد المسكنات المحيطية، وهي مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية Nonsteroidal Anti-Inflammatory (NSAIDs) Drugs

✕ هي مجموعة كبيرة من الأدوية المتغايرة كيميائياً.

✕ تمنع هذه الأدوية اصطناع الإيكوزانويدات وخاصةً البروستغلاندينات (PGs) والترمبوكزانات (TXs)، نتيجة تثبيطها لإنزيمات الـ Cyclooxygenases (COXs).

✕ تثبط معظم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية إنزيمات الـ COX1 والـ COX2، أما الجزيئات الحديثة التي أدخلت في المعالجة عام 2000 فتثبط بشكل نوعي الـ COX2 (Rofecoxib, Celecoxib....).

✕ تختلف هذه الأدوية من حيث اصطفائيتها تجاه إنزيمات الـ Cyclooxygenases، وتختلف أيضاً من حيث تأثيراتها (بعضها يمتلك تأثير مسكن أقوى من التأثير المضاد للالتهاب بينما يمتلك بعضها الآخر تأثير مضاد للالتهاب أقوى من التأثير المسكن).

✕ إذاً تمتلك هذه الأدوية تأثيرات مختلفة بحسب انتقائيتها تجاه COX1 أو COX2⁸، نميز منها (الـ NSAIDs) الآتي:

- المسكنات الصرفية: لها تأثير مسكن فقط.
- المسكنات الخافضة للحرارة: لها تأثير مسكن وخافض للحرارة.
- المسكنات المضادة للالتهاب: لها تأثير مسكن ومضاد للالتهاب.

التأثيرات الفارماكولوجية للـ NSAIDs

أولاً: التأثيرات المضادة للالتهاب:

- ✓ تنتج الظواهر الالتهابية عند الإنسان بشكل أساسي عن فعل إنزيمات الـ COX2⁹.
- ✓ تعمل الـ NSAIDs على تثبيط إنزيمات الـ COX2، وبالتالي تثبط الجواب الالتهابي الذي يتم تواسطه بـ (الـ PGs، الهيستامين، السيروتونين، البراديكينين، اللوكوترينات).

⁸ فقد تملك بعض الأدوية تأثيرات على COX2 أكبر من COX1 أو قد تملك هذه الأدوية تأثيرات متساوية على نوعي الإنزيمات.

⁹ تذكر: تُنتج COX1 في الحالات الطبيعية في الجسم أما الـ COX2 فيتم إنتاجها في الحالات المرضية.

ثانياً: التأثيرات (المسكنة) تثبيط سبيل (COX2):

- كما نعلم؛ لا تحدث البروستاغلاندينات ألماً بذاتها، وإنما تعمل على تحسيس النهايات العصبية ← فتخفض من عتبة الاستجابة للمنبهات الميكانيكية والكيميائية، بحيث تسمح لكميات قليلة من الوسائط الالتهابية الأخرى (الهستامين، السيروتونين، البراديكينين...) زيادة تفعيل النهايات الحسية الألمية بشكل كافي لتحريض الألم.
- تعمل الـ NSAIDs (من خلال تثبيط الـ COX2 وتثبيط إنتاج الـ PGs) على إنقاص حساسية مستقبلات الألم تجاه التنبيهات الألمية في النهايات العصبية.
- فهي ترفع من عتبة تنبيه المستقبلات الألمية في الألياف C، وبالتالي ضرورة زيادة كمية كل من الهستامين والبراديكينين اللازمة لتفعيل هذه المستقبلات الحسية الألمية.

ثالثاً: التأثيرات (الخافضة للحرارة):

- تثبط المسكنات الخافضة للحرارة إصطناع PGE2، الذي يزداد عادةً إثر الالتهاب نتيجة زيادة تراكيز السيتوكينات وبقية الوسائط الالتهابية (TNFα، Interferons α,β، IL 1B، IL6) التي تساهم في رفع الحرارة.

رابعاً: التأثيرات (المضادة للسرطان):

- بيّنت دراسات إحصائية عديدة وجود تناسب عكسي بين استعمال الأسبرين (أحد الـ NSAIDs) وخطر حدوث سرطان الكولون، أي أن الأسبرين يساهم في إنقاص خطر الإصابة بسرطان الكولون، لكن إلى الآن لم تُحدد آلية تأثير الأسبرين والمقدار المطلوب أو فترة الاستعمال اللازمة للحصول على التأثير الأعظمي المضاد للسرطان.

خامساً: تأثيرات أخرى:

- تعمل الـ NSAIDs على تثبيط حركية الرحم مؤديةً إلى زيادة زمن الحمل.
- تمتلك بعض أفراد الـ NSAIDs تأثيراً مضاداً لتجمع الصفائح (وبالتالي الوقاية من الحوادث القلبية الوعائية)¹⁰.
- تمتلك الـ NSAIDs تأثيرات طفيفة على الفخ الدموي الكلوي عند الأشخاص ذوي النتائج القلبية الطبيعي.

¹⁰ الأسبرين هو الأشهر لهذا الغرض كما سنرى..



فيديو جميل جداً يوضح عمل إنزيمي
COX-1 و COX-2 *
وآلية تأثير الـ NSAIDs عليهما كمسكن
ألم.
<https://goo.gl/coHDrU>

الاستعمالات السريرية لـ NSAIDs

لا تُستعمل الـ NSAIDs للاستفادة من التأثيرات التالية:

- المضادة للالتهاب.
- المسكنة: تفيد في معالجة الآلام الضعيفة ومتوسطة الشدة المزمنة، حيث تستعمل لتسكين الآلام (المفصالية، العضلية، الوعائية، السنية، عسر الطمث، آلام السرطان الانتقالية العظمية).
- الخافضة للحرارة.
- الخافضة لكالسيوم الدم (في سياق فرط كالسيوم الدم).
- لا يمكن استعمالها أيضاً في:
 - معالجة النقرس¹¹.
 - الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية (احتشاء العضلة القلبية).
 - الوقاية من سرطان الكولون¹²، والوقاية أو التخفيف من أعراض داء الزهايمر.

الحرائك الدوائية لـ NSAIDs

- ⇐ تتصف الـ NSAIDs بتوافر حيوي كبير عند إعطائها بالطريق الفموي، أي تُمتص بشكل جيد في الأنبوب الهضمي.
- ⇐ تنتشر بشكل جيد في مختلف الأنسجة.
- ⇐ ترتبط بروتينات البلازما بنسب عالية (عدا الـ Paracetamol).

¹¹ يُستثنى من ذلك الأسبرين، حيث سيرد معنا لاحقاً أنّ من مضادات استقلاب الأسبرين النقرس..

¹² كما ذكرنا بأنه ليس لدينا معطيات كافية في هذا المجال ولكن من الممكن الاستفادة منها.

↔ يتراوح نصف عمرها الحيوي بين بضع ساعات (غالبية الأدوية) وأكثر من 48 ساعة (بيروكسيكام Piroxicam)¹³.

↔ معظم هذه الأدوية تُستقلب في الكبد وتُطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية، وبالتالي يجب الانتباه لوظائف الكبد والكلية عند إعطاء هذه الأدوية.

التأثيرات غير المرغوبة لـ NSAIDs¹⁴

تأثيرات هضمية:

- آلام معدية، عسر الهضم، التهاب المعدة، النزوف¹⁵، تقرحات بمستوى المعدة أو الاثني عشر.
- (تحدث هذه التقرحات بسبب نقص تصنيع PGI₂ الذي يعمل عادةً على تثبيط الإفراز الحمضي المعدي، بالإضافة إلى نقص تصنيع PGE₂ و PGF₂α اللذان يحفزان تصنيع المخاط الذي يحمي المعدة والأمعاء الدقيقة، حيث يؤدي أخذ الـ NSAIDs الذي يثبط سبيل COX1 إلى خفض تصنيع الـ PGs وبالتالي نقص حماية المعدة وحدوث النزوف والتقرحات).

تشنج قصبي:

- (كما ذكرنا تقوم الـ NSAIDs بتثبيط سبيل السيكلوأوكسجيناز وبالتالي ينقص تصنيع البروستاغلاندينات، لكنها لا تقوم بتثبيط تصنيع اللوكوترينات الذي يتم عن طريق سبيل الليبوأوكسجيناز، وبالتالي سيحدث هنا زيادة في إنتاج اللوكوترينات التي تُعتبر من أقوى المقبضات القصبية، مما يدفعنا للحذر عند إعطاء مرضى الربو الـ NSAIDs).

تأثيرات كلوية:

- يمكن لـ NSAIDs أن تحدث قصوراً كلوياً وظيفياً عند المصابين بتجفاف خارج خلوي أو لدى مشاركتها مع مثبطات الـ Angiotensine II¹⁶، ويمكن أن تتطور الإصابة إلى قصور كلوي عضوي.

¹³ وبالتالي يجب تحديد الجرعة المطلوبة للشخص من الـ NSAIDs حسب نصف العمر الحيوي للدواء.

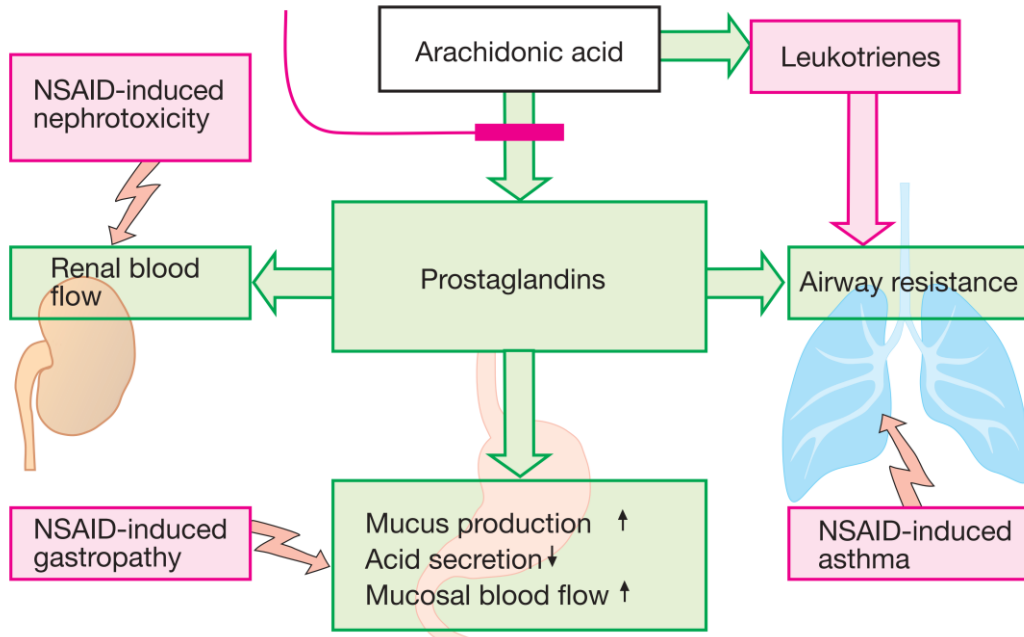
¹⁴ مابين قوسين في هذه الفقرة للاطلاع والفهم.

¹⁵ يحدث نزف مجهري في جميع الـ NSAIDs، ولكن عند استعمالها بجرعات كبيرة ولفترات طويلة فقد تؤدي إلى نزف هضمي واضح سفلي أو علوي.

¹⁶ في جملة الرينيين أنجيوتنسين ألدسترون يكون المنتج النهائي هو الألدسترون الذي يؤدي لحبس الماء والصوديوم، أما مثبطات Angiotensine II سوف تثبط إفراز الألدوستيرون (السيروتونين كما قال الدكتور) مما يؤدي إلى زيادة تجفاف ونقص حجم البلازما، وبالتالي تأثير هذه المثبطات يكون معاكس لجملة الرينيين أنجيوتنسين.

تأثيرات أخرى

- **تناقص في مقاومة العضوية:** تجاه العوامل الإنتانية كالجرثيم، والطفيليات....
- **تأثيرات أليرجيائية:** جلدية، دموية، كلوية.
- **التهاب كبد حال للخلايا:** كالتسمم بالباراسيتامول بجرعاته العالية التي قد تكون مهددة للحياة.
- **تأثيرات دموية خطيرة** وأحياناً مميتة، كغياب المحببات وعدم تصنع نقوي بعد استعمال ¹⁷Phenylbutazone.



تأثيرات الـ NSAIDs على ما يحصل بشكل طبيعي في الكلية، المعدة والرئتين

تذكر: إن التأثير الفارماكولوجي الاصطفائي الرئيسي للـ NSAIDs هو تثبيط إنزيمات الـ COX2، بينما تنتج تأثيراتها غير المرغوبة من تثبيط الـ COX1 (هااا).



فيديو يوضح التأثير الهضمي للـ NSAIDs، ودورها في إحداث القرحة المعدية.
<https://goo.gl/W43NYQ>

¹⁷ من أقدم مضادات الالتهاب غير الستيرويدية.

مضادات استطب الـ NSAIDs

❗ **يُمنع** استعمال الـ NSAIDs في الحالات التالية:

- **القرحات المعدية والعفجية**، وفي حال **الضرورة القصوى** لاستعمال الـ NSAIDs فنقوم بإرفاقها مع المعالجة **الوقائية** للمعدة وذلك عن طريق إعطاء **مضادات هيستامين H2 أو مثبطات مضخة البروتون**.
- الأمراض **النزفية** الولادية أو المكتسبة، وخطر حدوث نزوف.
- استعمال مضادات التخثر الفموي.
- **الحمل** في الثلث الأخير (تبعاً للبينكوت فإن معظم الـ NSAIDs خطيرة في أول ثلثين من الحمل، وإن كان ولا بد من استعمال أدوية للتسكين أو خفض الحرارة فيفضل استخدام الأسيتامينوفين Acetaminophen (باراسيتامول Paracetamol)، أما في الثلث الأخير من الحمل فيجب تجنب جميع أنواع الـ NSAIDs بسبب خطر حدوث إغلاق مبكر للقناة الشريانية).
- **الإرضاع**.
- **التحسس** لبعض هذه المركبات.

تذكر: يحدث النزف بسبب تثبيط الـ NSAIDs لسبيل السيكلوأوكسجيناز الذي يعطي الـ TXA2 والذي يقوم عادةً بتجميع الصفائح.

احتياطات استعمال الـ NSAIDs

❗ **يجب الحذر** من الـ NSAIDs في الحالات التالية:

- **القصور الكلوي** (خشية تفاقم القصور أو حدوث التنخر الحليمي)، لأن الـ NSAIDs تُطرح عن طريق الكلية وتؤثر على عملها.
- **المرأة أثناء الدورة الطمثية** (بسبب زيادة النزف).
- **منع الحمل** عند المرأة باستعمال اللولب (خشية حدوث الحمل).
- **التدخلات الجراحية** (زيادة زمن النزف)، لذلك لا بد من إيقافها قبل أيام من العمل الجراحي.
- **الاستعمال المتزامن مع مضادات التهاب غير ستيرويدية** أخرى، هيبارينات، مضادات التخثر الفموي، مضادات تجمع الصفائح الدموية، أو حالات الخثرات، والتي قد تترافق مع زيادة خطر النزف.

- استعمال الكورتيكوستيرويدات السكرية (خطر حدوث النزف).
- وجود سوابق قرحة معدية عفجية.

NSAIDs والحوادث القلبية الوعائية

✍ في عام 2004، تم سحب الـ **Rofecoxib (VIOXX)** (مثبط انتقائي لـ COX2)، وذلك بسبب **زيادة خطر حدوث الحوادث القلبية الوعائية** (سبب حدوث 140000 نوبة قلبية في US خلال خمس سنوات من تسويقه).

✍ فيما بعد، تبين أن زيادة خطر الأمراض القلبية الوعائية لا تقتصر على الـ Rofecoxib بل تشمل معظم الـ NSAIDs¹⁸.

✍ كما يمكن لـ NSAIDs أن تسبب **زيادة في الضغط الشرياني وقصور القلب**.

✍ أشارت بعض الدراسات السابقة إلى أن الـ **Naproxen قد يكون أكثر أماناً** من بقية الـ NSAIDs، لكن بعض الخبراء يعتقدون بأن الأدلة غير كافية لتأكيد سلامته.

✍ قامت الـ **FDA** (وكالة الدواء والغذاء الأمريكية) عام 2015 بخطوة غير اعتيادية بزيادة التنبيه حول خطر الأمراض القلبية الوعائية مع الـ NSAIDs.

✍ تتضمن تحذيرات الـ FDA:

1. يزداد خطر النوبات القلبية والحوادث الوعائية الدماغية حتى بالمعالجة قصيرة الأمد، حيث قد يبدأ هذا الخطر بعد عدة أسابيع من استعمال الـ NSAIDs.
2. يزداد الخطر عند استعمال جرعات كبيرة ولفترات طويلة.
3. يكون الخطر أكبر (أو أعظمي) عند المرضى الذين لديهم أمراض قلبية سابقة.

ملاحظة هامة: يختلف الأسبرين في المجال القلبي الوعائي عن معظم الـ NSAIDs، فبالعكس، يُستخدم الأسبرين Aspirin كمضاد تجمع صفائح وبالتالي يُستعمل للوقاية من الأمراض القلبية الوعائية..

¹⁸ (الاطلاع): الاحتمالية الممكنة لأن تسبب الـ NSAIDs مشاكل قلبية وعائية هو تثبيط الـ COX2 الذي يبطئ الاوعية الدموية وبالتالي نقص تشكيل الـ Prostacyclin الذي يعمل على توسيع الأوعية، وما يزيد الخطورة أيضاً أن الـ COX2 يتحكم بالإنزيمات الصاعدة NO₂ وبالتالي تثبيط COX2 سيؤدي لتثبيط تصنيع الـ NO أيضاً وبالتالي عدم حدوث توسع وعائي، مع العلم أن السبب قد يختلف باختلاف الصادر.

تصنيف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs

أولاً: حسب البنية الكيميائية: هناك عدة زمر كيميائية ضمن هذه المجموعة الدوائية.

ثانياً: تنشيطها الاصطناعي لـ COX1 أو الـ COX2:

✓ تتصف NSAIDs ذات الاصطناعية لـ COX1 مثل الأسبرين¹⁹ بفعلها المضاد لتجمع الصفائح والوقاية من الأمراض القلبية الوعائية، إلا أنها تعرض المخاطية المعدية لأذية.

✓ تمتاز مثبطات الـ COX2 الاصطناعية بتأثيرها الواضح المضاد للالتهاب والمسكن

والخافض للحرارة ← أي جميع تأثيراتها لها علاقة بالتظاهرات المرضية.

✓ لا تملك مثبطات الـ COX2 الاصطناعية فعلاً مضاداً لتجمع الصفائح.

✓ تكون التأثيرات غير المرغوبة (الهضمية، القلبية، الكلوية) أقل عند استعمال مثبطات الـ COX2 الاصطناعية.

تصنيف الـ NSAIDs حسب الزمرة الكيميائية

أولاً: مشتقات حمض الخل *Acetic acid*:

Trade Name	NSAID
فولتارين Voltaren	ديكلوفيناك Diclofenac
لودين Lodine	إيتودولاك Etodolac
إندوسين Indocin	إندوميتاسين Indomethacin
كلينوريل Clinoril	سولينداك Sulindac
توليكتين Tolectin	تولميتين Tolmetin
تورادول Toradol	كيتورولاك Ketorolac

ملاحظات الدكتور على الجدول:

- يُستعمل الديكلوفيناك Diclofenac بشكل واسع جداً، ويُعتبر الأكثر استعمالاً ضمن مجموعة مشتقات حمض الخل.

¹⁹ يعتبر الأسبرين أكثر اصطناعية لـ COX-1، إلا أنه يعمل أيضاً على تنشيط الـ COX-2 بالجرعات المرتفعة، مما يكسبه تأثيراً مسكناً ومضاداً للالتهاب كما سيرد معنا لاحقاً.

- يتميز الإندوميتاسن Indomethacin بتأثير مضاد التهاب قوي لكنه أصبح قليل الاستخدام في الوقت الحاضر نظراً لتأثيراته غير المرغوبة.

ثانياً: مشتقات حمض البروبونيك *Propionic acid*:

Trade Name	NSAID
أدفيل Advil بروفين Brufen	إيبوبروفين Ibumprofen
نالفون Nalfon	فينوبروفين Fenoprofen
أوردس Orudis	كتيوبروفين Ketoprofen
نابروسين Naprosyn	نابروكسين Naproxen
دايبرو DayPro	أوكسابروزين Oxaprozin
Anasaid	فلوربيروفين Flurbiprofen

ملاحظات على الجدول السابق:

- نابروكسين Naproxen هو الأفضل والأسلم من الناحية القلبية الوعائية.
- فينوبروفين Fenoprofen وإيبوبروفين Ibumprofen من الأدوية التي تأثيراتها الجانبية **الهضمية** أقل بالمقارنة مع باقي الـ NSAIDs، وهما مستعملان على نطاق واسع جداً في الوقت الحاضر لاسيما Ibumprofen.

ثالثاً: مشتقات الـ *Oxicam*:

تتميز بمدة تأثير طويلة أكثر من 24 ساعة وعادةً ما تُعطى مرة واحدة يومياً.

Trade Name	NSAID
فيلدين Feldene	بيروكسيكام Piroxicam
موبيك Mobic	ميلوكسيكام Meloxicam
تيلكوتيل Tilcotil	تينوكسيكام Tenoxicam

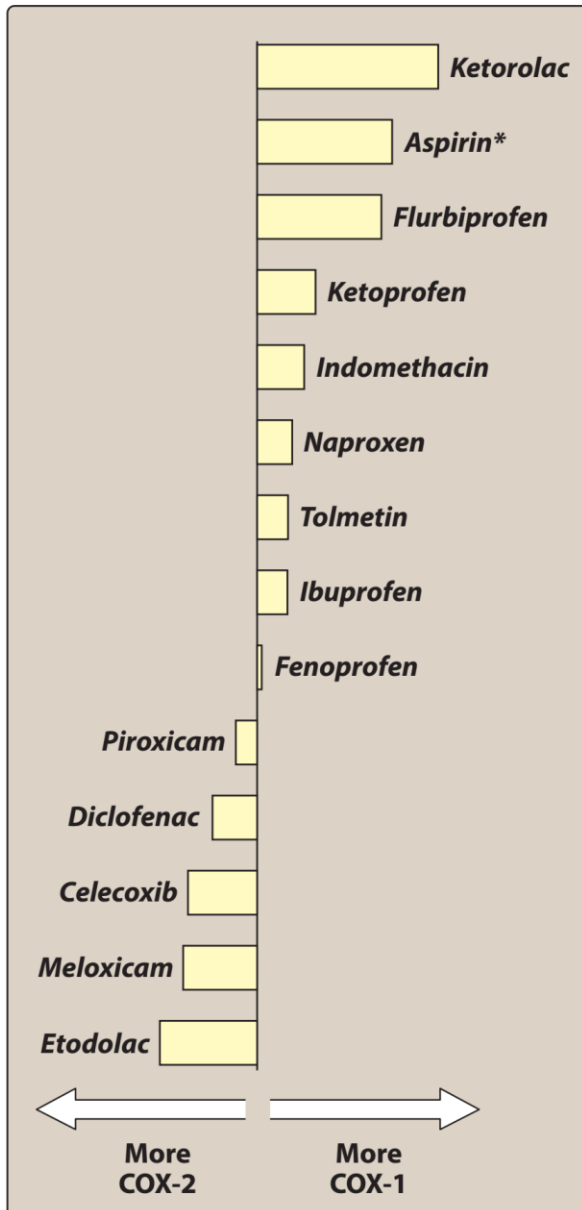
رابعاً: مشتقات حمض الساليسيك *Salicylic acid* (الساليسات):

- الأسبرين Aspirin بشكل أساسي..

بالإضافة إلى ما سبق، هناك أيضاً مشتقات البيرازولون وأنواع أخرى لم يتطرق لها الدكتور..

تصنيف الـ NSAIDs حسب اصطفايتها لإنزيمات الـ COX

اصطفائية COX1	الأسبرين Aspirin، يروكسيكام Piroxicam، تولميتين Tolmetin، سولينداك Sulindac، إندوميتاسين Indomethacin
اصطفائية ضعيفة COX1	إيبوبروفين Ibuprofen، باراسيتامول Paracetamol
اصطفائية COX2	سيليكوكسيب Celecoxib، روفيكوكسيب Rofecoxib، ميلوكسيكام Meloxicam، نيميسوليد Nimesulide
اصطفائية متعادلة COX1 و COX2	نابروكسين Naproxen، فلوريبيروفين Flurbiprofen، ديكلوفيناك Diclofenac، نابوميتون Nabumetone، ميكلوفينامات Meclofenamate



نلاحظ في الصورة جانباً اصطفاية بعض الـ NSAIDs لكل من COX1 و COX2

أهم مثبطات الـ COX2 الاصطناعية

IC50(COX-2)/IC50(COX-1) ²⁰	Trade Name	NSAID
0.001>	سيلبريكس Celebrex	Celecoxib سيليكوكسيب
0.001>	فيوكس Vioxx	Rofecoxib روفيكوكسيب
0.001>	بيكسترا Bextra	Valdecoxib فالديكوكسيب

نلاحظ من الجدول أنه حتى يتم تثبيط COX1 نحتاج لجرعة أكبر بـ 1000 مرة تقريباً من الجرعة التي تثبط COX2 وبالتالي يمكن أن نعتبر المثبطات المذكورة انتقائية بالمطلق تقريباً.

ننتقل الآن للحديث عن بعض أمثلة الـ NSAIDs..

باراسيتامول Paracetamol (أسيتامينوفين Acetaminophen)

- ❖ **يُشتق من الـ Para-aminophenol**، وهو الأكثر استخداماً من بين المسكنات الخافضة للحرارة، والأكثر سلامة بين مسكنات الألم.
- ❖ يعتبر خياراً أولياً في **تدبير الآلام الخفيفة والمتوسطة الشدة المزمنة**.
- ❖ **يثبط** الـ Paracetamol **الـ COX1 والـ COX2** بآلية غير مباشرة في الجهاز العصبي المركزي CNS (التأثير المسكن والخافض للحرارة).
- ❖ يكون **تثبيط إنزيمات الـ COX ضعيفاً** في النسيج المحيطة (وبالتالي التأثير المضاد للالتهاب ضعيف)، كما أنه **ليس له تأثير على تجمع الصفائح الدموية**.
- ❖ يُمتص بسرعة بعد إعطائه عن طريق الفم، ويخضع لعملية الاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي بشكل كبير، وبالتالي له نسبة ضياع كبيرة نوعاً ما عند إعطائه عن طريق الفم.
- ❖ **يُستقلب في الكبد** (عن طريق الارتباط بحمض الغلوكوروني أو حمض الكبريت) **ويُطرح عن طريق البول**.
- ❖ يُعطى بمقدار **1000-325 ملغ** في الجرعة الواحدة (2-3 مرات يومياً)²¹، وتكون التأثيرات الجانبية قليلة بالجرعات العادية.

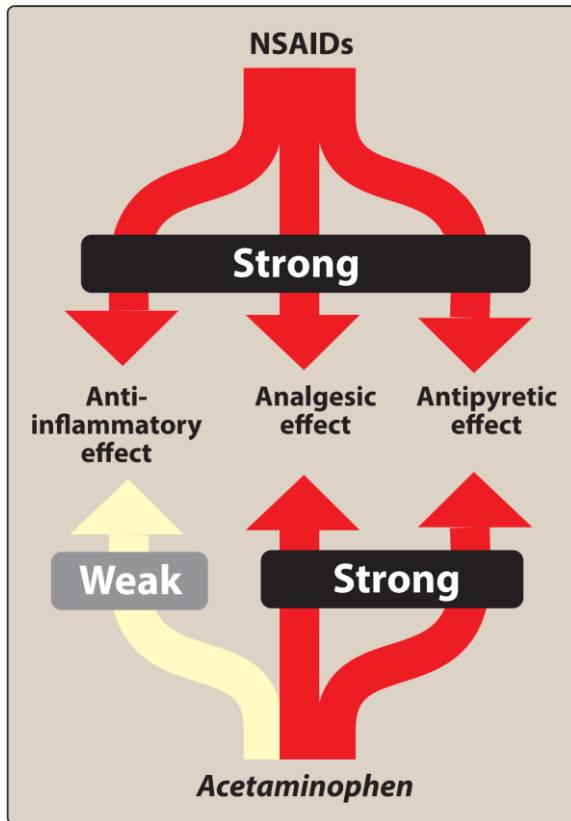
20 The IC50 is the concentration of an inhibitor where the response (or binding) is reduced by half. (خارجي)

21 وبالتالي تكون الجرعة القصوى حوالي 3 غرام يومياً.

- ❖ يمكن للجرعات الزائدة Overdose أن تسبب **سمية كبدية** (تنخر كبدي) وقد تكون مهددة للحياة.
- ❖ يتم عادةً التخلص أو تعديل المركبات السامة من الباراسيتامول **بالسيستئين أو الغلوتاتيون**، ولكن مع وجود الكميات الكبيرة من المواد السامة لا تكون الكميات الموجودة من السيستئين أو الغلوتاتيون كافية لتعديلها فتبدأ التظاهرات السامة للخلايا الكبدية بالظهور.
- ❖ يمكن معالجة التسمم بالباراسيتامول باستعمال الـ N-أسيتيل سيستئين N-acetylcysteine شريطة تطبيقه خلال 10 ساعات من تناول الجرعة الزائدة.
- ❖ يجب مراقبة إنزيمات الكبد بشكل منتظم عند المرضى الذين يتناولون جرعات كبيرة من الباراسيتامول Paracetamol ولفترات طويلة.

بعض الإضافات الخارجية من لينكوت:

- ❖ لا يُعتبر الأسيتامينوفين من الـ NSAIDs.
- ❖ تكون استخداماته العلاجية مسكّنة وخافضة للحرارة عند المرضى:
 - الذين لا يحتاجون تأثير مضاد للالتهاب.
 - أو الذين لديهم مخاطر معدّية أو تطاول زمن النزف لديهم غير مرغوب.
 - أو عند الأطفال الذين لديهم عدوى فيروسية، بسبب عدم قدرتنا على استعمال الأسبرين خوفاً من حدوث متلازمة راي²².



نلاحظ جانباً الفرق بين الـ NSAIDs والاسيتامينوفين من حيث الفعالية المضادة للالتهاب التي تملكها الـ NSAIDs والتي تكون ضعيفة للأسيتامينوفين، بينما يكون التشابه موجود بالفعل المسكن والخافض للحرارة

²² سيُشرح لاحقاً.

الأسبرين Aspirin

- ✦ يُعتبر الأسبرين النموذج التقليدي لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs، وقد حصل على ترخيص FDA منذ عام 1939²³، مما يدل على توافر معطيات كثيرة عن هذا الدواء.
- ✦ وهو عبارة عن حمض عضوي ضعيف، يتميز عن بقية الـ NSAIDs بأنه يثبط إنزيمات الـ Cyclooxygenases (COX) بشكل غير عكوس Irreversible (على عكس بقية الـ NSAIDs التي تثبط إنزيمات الـ COX بشكل عكوس Reversible)، حيث²⁴:
- ✦ في الجرعات المنخفضة: يعمل الأسبرين على تثبيط الـ COX-1 الصفحي بشكل انتقائي وغير عكوس، مؤدياً إلى تثبيط إنتاج الـ TXA₂، وبالتالي تثبيط تجمع الصفائح، ويكون هذا دون أن يؤثر على إنزيمات الـ COX-1 غير الصفحية وإنزيمات الـ COX-2.
- ✦ بينما في الجرعات المرتفعة: يثبط الأسبرين إنزيمات الـ COX-2 (المنشطة في الحالات الالتهابية) مؤدياً إلى تأثيره المضاد للالتهاب والمسكن للألم والخافض للحرارة، بالإضافة إلى تثبيطه لإنزيمات الـ COX-1 في المناطق الأخرى مؤدياً إلى التأثيرات غير المرغوبة المرتبطة به "كالتأثيرات الهضمية".
- ✦ يمتص الأسبرين بشكل جيد بعد إعطائه فمويًا، ويستقلب في الكبد ويطرح في البول.

التأثيرات الفارماكولوجية للأسبرين

- يتميز الأسبرين بتأثيرات فارماكولوجية متعددة تعتمد بشكل أساسي على تثبيطه لإنزيمات الـ COX كما ذكرنا سابقاً بحسب الجرعة المعطاة، ومن هذه التأثيرات:
- ❖ أولاً: التأثير المسكن:
- ✦ قل استعمال الأسبرين كمسكن للألم بشكل كبير في بلادنا، ويمكن أن يعود ذلك إلى تأثيراته الجانبية، إلا أنه ما زال يُستعمل على نطاق واسع كمسكن ألم في البلاد الأخرى²⁵.
- ❖ ثانياً: التأثير الخافض للحرارة.
- ❖ ثالثاً: التأثير المضاد للالتهاب.

²³ حُذفت هذه المعلومة من الـ 6th.

²⁴ إضافة خارجية مهمة جداً.

²⁵ حسب الدكتور، إلا أنه ورد في أغلب المراجع أن استخدام الأسبرين كمضاد للالتهاب أو مسكن ألم قد تراجع كثيراً.

❖ رابعاً: التأثير المضاد لتجمع الصفائح:

❖ وذلك من خلال تثبيطه لاصطناع الـ TXA₂²⁶، وبالتالي يُستخدم لتقليل خطر الحوادث

القلبية الوعائية.

❖ يُستخدم الأسبرين لهذا الهدف بجرعات منخفضة، ويُعد الاستعمال الأساسي له (وبشكل خاص في بلادنا).

❖ خامساً: استعمالات أخرى:

❖ زيادة إطراح حمض البول.

❖ كما أن له تأثير مضاد للسرطان، وبشكل خاص سرطان الكولون كما مر معنا.

فيديو عن رحلة الـ Aspirin في
الجسم *_

<https://goo.gl/tfU6nq>



فيديو يوضح التأثيرات الفارماكولوجية
للـ Aspirin.

<https://goo.gl/5833WL>



التأثيرات غير المرغوبة للأسبرين

أولاً: هضمية (وهي التأثيرات الأساسية)

حس انزعاج، غثيان، إقياء، نزف مجهري (يلاحظ تقريباً عند جميع المعالجين بالأسبرين)²⁷.

ملاحظة: يجب أن يترافق إعطاء الأسبرين مع الطعام وكميات كبيرة من السوائل، وذلك لتجنب الاضطرابات الهضمية وأذية المخاطية..

²⁶ إضافة: وذلك كونه يؤدي إلى الأستلة الالعكوسة للسايكلووكسيناز الصفحي "COX-1".

²⁷ حذفت هذه الجملة من لينكوت 6th، وحسب النسخة الأحدث من لينكوت والمراجع الأخرى: تحدث هذه الأعراض بسبب الجرعات الزائدة من الأسبرين كما سنرى لاحقاً..

ثانياً: دموية

وذلك كونه يعمل على تثبيط تجمع الصفائح وزيادة زمن النزف، ولهذا يجب:

1. وقف الأسبرين Aspirin قبل أسبوع على الأقل من التدخلات الجراحية:

- يكتفي البعض بـ 3-4 أيام، إلا أنه علمياً يجب من 7-10 أيام؛ والذي يمثل طول مدة حياة الصفائح الدموية.

- حيث تعبر هذه المدة عن المدة اللازمة لاستبدال الصفائح المتأثرة الغير قادرة على استبدال إنزيمات الـ COX المثبطة واصطناع الـ TXA₂، وذلك لعدم احتواءها على نواة.

2. إنقاص جرعة المميعات ومضادات التخثر عند مشاركتها مع الأسبرين Aspirin.

ملاحظة: ذكرنا سابقاً أن الاستخدام الأساسي للأسبرين Aspirin كمضاد تجمع صفائح، إلا أن استخدامنا للأسبرين بهدف مسكن للألم أو خافض للحرارة يجعل تأثيره المضاد لتجمع الصفائح تأثيراً غير مرغوب.

ثالثاً: تأثيرات أخرى

◆ تسبب الجرعات السمية من Aspirin تثبيطاً تنفسياً، بالإضافة إلى حدوث حمض تنفسي واستقلابي غير معاوضين²⁸.

◆ ارتكاسات تحسسية عند 15% من المرضى (تتمثل بحدوث شري، تشنج قصبي، وذمة وعائية)، وحدوث صدمة تأقية قاتلة في حالات نادرة.

◆ يترافق استعمال Aspirin وبقية الساليسيلات في الأخماج الفيروسية مع زيادة معدل حدوث متلازمة راي Reye's syndrome (التهاب كبد صاعق مميت مترافق مع وذمة دماغية)، والتي تحدث بشكل خاص عند الأطفال، ولهذا يجب استعمال Paracetamol أو Ibuprofen كخافض حرارة بديل وأكثر سلامة عند الأطفال..

الأسبرين والحمل

✎ لا ينصح عادةً بتناول الأسبرين Aspirin ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية عموماً أثناء الحمل.

²⁸ توضيح خارجي: تثبيط تنفسي ← (PCO₂ ↑ ← حمض تنفسي) + ← (تثبيط حلقة كريبس وفك اقتران وتثبيط الفسفرة التأكسدية ← تراكم حمض اللبن والأجسام الكيتونية ← حمض استقلابي).

✍ حيث تطرح الجرعات العالية من الأسبرين Aspirin العديد من المشاكل:

✱ **الثالث الأول:** الإجهاض، العيوب الخلقية.

✱ **الثالث الأخير:** زيادة خطر حدوث النزف الدماغي عند الخدج، وخطر الانغلاق المبكر للقناة الشريانية.

✍ بالمقابل، يمكن استعمال الأسبرين Aspirin **بجرعات صغيرة (81 ملغ / اليوم)** في الثلث

الثاني والثالث من الحمل في حال **خطر حدوث مقدمات الارتعاج** ²⁹ Preeclampsia للحامل.

✍ حيث تعاني 4% من الحوامل من الـ Preeclampsia (ارتفاع الضغط الشرياني، زيادة البروتين في البول - بيلة بروتينية) بعد 20 أسبوع من الحمل.

✍ ويمكن **للجرعات الصغيرة** (81mg وسطياً وبشكلٍ مراقب) من الأسبرين Aspirin أن تقي من:

✱ الولادة المبكرة، حيث يكون له دور في تأخير الولادة.

✱ نقص وزن الوليد³⁰.

ملاحظة: من الأفضل عدم إعطاء الـ NSAIDs للحامل إلا عند الضرورة، وفي حال احتاجت الحامل لمسكن ألم أو خافض حرارة فيفضل إعطاؤها باراسيتامول Paracetamol كخيار أكثر أماناً.

التداخلات الدوائية للأسبرين

✍ يرتبط الأسبرين Aspirin بشكل كبير ببروتينات البلازما (³¹90-95%)، لذلك يمكن أن يزيح

العديد من الأدوية عن مواقع ارتباطها بالبروتينات (مثل حمض الفالبرويك Valproic acid،

الوارفارين Warfarin، الفينيتوين ³² Phenytoin) مؤدياً إلى **زيادة التراكيز الحرة** لهذه

الأدوية، وبالمقابل يمكن أن يُزاح الأسبرين من مواقع ارتباطه مما يؤدي إلى زيادة تركيزه الحر.

✍ وبالتالي يمكن أن تظهر بعض التأثيرات غير المرغوبة **بسبب هذا التنافس** (سواء عن

الأسبرين أو الأدوية التي يتنافس معها).

²⁹ سابقاً كانت تُسمى ما قبل الإرجاج (حسب الدكتور) أو تسمم الحمل (حسب ويكيبيديا)، ولمزيد من المعلومات <https://goo.gl/HqQB69>.

³⁰ هذا ما ورد في السلايدات، وما ورد في مقالة بموقع WebMed نقلاً عن فرقة الخدمات الوقائية الأمريكية، إلا أنه ورد في بعض المراجع أن استخدام الأسبرين بشكل مزمن خلال الحمل قد يكون المسؤول عن نقص وزن الوليد.

³¹ 80-90% في نسخة الأحدث من لينكوت.

³² تتميز هذه الأدوية بفاذة علاجية ضيقة "هامش أمان ضعيف"، لذلك عند منافسة الأسبرين لها ترتفع مستوياتها في الدوران "تراكيز البلازمية" فتسبب ظهور تأثيرات غير مرغوبة مثل النزف في الوارفارين.

❖ يجب تجنب الـ Aspirin لمدة 6 أسابيع على الأقل عند الأطفال الذين تناولوا اللقاح الحي

لفيروس الحصا، وذلك تجنباً لحدوث متلازمة راي Reye's syndrome.

❖ يجب تجنب الاستعمال المزمن للـ Aspirin عند المرضى الذين يتناولون البروبنسيد

Probenecid أو سولفينبيرازون Sulfipyrazone (أدوية طارحة لحمض البول)، وذلك لأن الأسبرين يؤثر على إطرار حمض البول، حيث ينقص الأسبرين التصفية الكلوية لحمض البول عند تناوله بجرعات أقل من 2 غ/اليوم³³، وهي الجرعات المستخدمة غالباً، كما يجب الحذر أيضاً من استخدام الأسبرين عند مرضى النقرس.

❖ يمنع مشاركة الـ Aspirin مع الكيتورولاك Ketorolac (مضاد التهاب غير ستيرويدي) بسبب زيادة تثبيط تجمّع الصفائح الدموية وزيادة خطر حدوث النزوف الهضمية.

ملاحظة: يجب الحذر دائماً عند المشاركة بين دوائين من الـ NSAIDs بسبب الأخطار المحتملة، فمثلاً، يمكن لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية أن تمنع الأسبرين من ارتباطه بإنزيمات الـ COX عند استخدامهما بشكل متزامن، ولهذا يجب تجنب استخدام الـ NSAIDs عند المرضى الذي يتناولون الأسبرين لأهداف قلبية وعائية.

جرعة الأسبرين

يوضح هذا الجدول العلاقة بين الجرعة المتناولة³⁴ من الأسبرين والتأثير الذي تحدثه..

الجرعة Usual dose	التأثير Effect
80-160 mg	مضاد لتجمع الصفائح Antiplatelet
325-1000 mg	مسكّن Analgesic، خافض حرارة Antipyretic
325 mg – 6 grams	مضاد التهاب Anti-inflammatory، طنين Tinnitus.
6-10 grams جرعات كبيرة - خطر سمي	حمّاض تنفسي ³⁵ Respiratory acidosis
10-20 grams	حمّى Fever، تجفاف Dehydration، حمّاض Acidosis
Larger than 20 grams	صدمة Shock، سبات Coma

³³ أما جرعات كبيرة من الأسبرين، فلا يتأثر إطرار حمض البول، أو يزداد إطراره "كما مر معنا سابقاً"..

³⁴ هناك اختلاف في الجرعات بين المراجع، إلا أننا وضعنا الجدول كما ورد في السلايدات..

³⁵ خارجي: وردت في الجدول "قلاء تنفسي" إلا أن الدكتور قام بتصحيحها إلى حمّاض تنفسي، وفعلياً يعتمد حدوث القلاء/الحمّاض على الجرعة، ففي الجرعات المضادة للالتهاب، يزداد تفعيل مراكز التنفس "بسبب ارتفاع الـ CO₂"، مما يسبب فرطاً في التهوية ← قلاء تنفسي معاوض "عن طريق زيادة إطرار الـ HCO₃⁻ عن طريق الكلية"، بينما مع الجرعات السمية يحدث تثبيط تنفسي وحمّاض تنفسي واستقلابي غير معاوضين كما مر معنا.

نستنتج:

- ✧ يُستخدم الأسبرين كمضاد تجمّع صفائح Antiplatelet في الجرعات المنخفضة.
- ✧ ويُستخدم كمسكّن ألم Analgesic وخافض حرارة Antipyretic في الجرعات المتوسطة.
- ✧ بينما يُستخدم كمضاد التهاب Anti-inflammatory في الجرعات المرتفعة.

مشتقات حمض البروبيونك Propionic acid derivatives

- منها: إيبوبروفين Ibuprofen، كيتوبروفين Ketoprofen، نابروكسين Naproxen.
- تثبط هذه الأدوية إنزيمات الـ COX بشكل عكوس، وبالتالي فهي تتميز بتأثيرات مضادة للالتهاب وخافضة للحرارة ومسكنة للألم، بالإضافة إلى قدرتها على تعديل وظيفة الصفائح وتثبيط تجمعها وإطالة زمن النزف.
- تستخدم هذه الأدوية في تسكين الآلام ومعاكسة الالتهاب، كما تُستخدم كخافضات حرارة.
- يعتبر الإيبوبروفين Ibuprofen من أكثر الـ NSAIDs تحملاً وأكثرها أماناً³⁶ ولاسيما في مستوى الأنبوب الهضمي، وتأثيراته الجانبية -رغم وجودها- إلا أنها أخف من الأسبرين، ولذلك يُستعمل كخيار أولي مضاد للالتهاب كالتهاب المفاصل الرثياني Rheumatoid arthritis (RA)، الفصال العظمي (التهاب العظم والمفاصل التنكسي) Osteoarthritis.
- تمتص هذه الأدوية بشكل جيد بعد الإعطاء الفموي، وتستقلب في الكبد وتطرح في البول.

سيليكوكسيب Celecoxib

- ✧ مثبط انتقائي لـ COX2، ويتميز هذا المثبط بأنه عكوس ومتعلق بالزمن، وذلك بعكس تثبيط الأسبرين السريع وغير العكوس لـ COX1.
- ✧ يستعمل في معالجة التهاب المفاصل الرثياني (RA) Rheumatoid arthritis، الفصال العظمي (التهاب العظم والمفاصل التنكسي) Osteoarthritis، وكذلك في تسكين الألم.
- ✧ لا يؤثر على تجمع الصفائح كونه مثبط انتقائي لـ COX2، وتأثيره على الـ COX1 محدود.
- ✧ لا يختلف الـ Celecoxib عن بقية الـ NSAIDs من حيث التأثير المسكن للألم وخطر حدوث الحوادث القلبية الوعائية.

³⁶ هناك دراسات ومصادر أخرى تقول أنّ نابروكسين Naproxen أكثر الـ NSAIDs أماناً كما مر معنا، كما أنّ تأثيره المضاد للالتهاب أقوى..

- ❖ يمتص بشكل جيد بعد الإغذاء الفموي، ويستقلب في الكبد (بجملته السيتوكروم P450 - CYP2C9)، ويطرح في البول والبراز.
- ❖ نصف عمره الحيوي حوالي 11 ساعة لذلك يُعطى مرة أو مرتان يوميًا.

ملاحظة: يجب إنقاص الجرعة بمقدار النصف في حال وجود أذية كبدية معتدلة كون استقلابه في الكبد، ويجب تجنب استخدامه في الأمراض الكبدية والكلوية الشديدة.

التأثيرات غير المرغوبة:

- ❖ صداع، عسر هضم، إسهال، ألم بطني.

مضادات الاستطباب

- ❖ قصور كلية مزمن، قصور كبد، أمراض القلب الشديدة.
- ❖ المرضى الذين لديهم سوابق ارتكاسات تحسسية "تأقية حسب لينكوت" للأسبرين أو لل-NSAIDs غير الانتقائية، قد يعانون من نفس المشكلة عند استعمال Celecoxib³⁷.
- ❖ يمنع استعمال الـ Celecoxib في حال وجود تحسس تجاه السوفلوناميد Sulfonamides³⁸، وينصح في هذه الحالة بإعطاء أحد أدوية الـ NSAID (أي مثبط غير انتقائي) مع أحد مثبطات مضخة البروتون PPI لحماية مخاطية المعدة من تأثير تثبيط الـ COX-1.

التداخلات الدوائية:

- ❖ يمكن أن تسبب مثبطات الـ CYP2C9 (فلوكونازول Fluconazole، فلوفاستاتين Fluvastatin، زافيرلوكاست Zafirlukast³⁹) زيادة في التراكيز البلاسمية للـ Celecoxib (تداخل على مستوى الاستقلاب).
- ❖ يمكن للـ Celecoxib أن يسبب زيادة التراكيز البلاسمية لبعض الأدوية (حاصرات β ، مضادات الاكتئاب، مضادات الذهان)، وذلك بسبب تثبيطه لـ CYP2D6⁴⁰.

³⁷ ينطبق هذا على أي دواء من الـ NSAIDs.

³⁸ توضيح: يحتوي السيليكونكسيب Celecoxib بتركيبه الكيميائي على بنية السوفلوناميد Sulfonamide، ولهذا فهو غير موصى به للمرضى الذين يعانون من الحساسية تجاه ما يُسمى بـ أدوية سلفا، وهي أدوية تشتق من السوفلوناميد، لها استعمالات عدة؛ أهمها كأدوية مضادة للميكروبات..

³⁹ حُذِفَ Zafirlukast من لينكوتth 6 كأحد الأدوية التي تتداخل مع Celecoxib، ولم يُذكر في موقع FDA على أنه مثبط لـ CYP2C9.

⁴⁰ حُذِفَت هذه الجملة من فقرة مضادات استطباب الـ Celecoxib في اللينكوت، إلا أنه حسب الـ FDA يعتبر الـ Celecoxib مثبط ضعيف لـ CYP2D6.

ملاحظة: بما أن استقلاب هذه الأدوية يتم في الكبد ضمن جملة السيتوكروم P450، يجب الانتباه دائماً للمشاركات الدوائية.

جدول ببعض الأمثلة عن المسكنات المحيطة وتأثيراتها (ذكر الدكتور منها ما تحته خط) ..

الدواء	التأثير المسكن	التأثير الخافض للحرارة	التأثير المضاد للالتهاب
الأسبرين⁴¹ Aspirin ديفلونيسال Diflunisal الكيتوبروفين Ketoprofen	++	+	+
بينوريلات Benorylate	+	+	++
نابروكسين Naproxen	+	+	++
إيبوبروفين Ibuprofen فلوربيروفين Flurbiprofen	+	+	+
فينوبوفين ⁴² Fenbufen باراسيتامول Paracetamol	++	+	-
إندوميتاسين Indomethacin سولينداك Sulindac أزابروبازون Azapropazone	+	+	+++
أزابروبازون Azapropazone	+	+	+
Tenoxicam, Piroxicam نابوميتون Nabumeton	+	+	++

بعض الملاحظات على الجدول:

👉 نلاحظ كما ورد معنا سابقاً أن **الباراسيتامول Paracetamol** تأثير مضاد التهاب ضعيف مقارنةً بتأثيره المسكن والخافض للحرارة.

👉 يعتبر **الاندوميتاسين Indomethacin** من أقوى مضادات الالتهاب، إلا أنه محدود الاستعمال بسبب تأثيراته الجانبية، ولهذا لا يُوصف عادةً إلا في الحالات التي تحتاج مضاد التهاب قوي.

👉 يتميز كل من **البيروكسيكام Piroxicam** و**التينوكسيكام Tenoxicam** بتأثيرهما المضاد للالتهاب القوي والمديد Long-term Anti-inflammatory Potency.

⁴¹ هناك بعض الاختلافات بين هذا الجدول الذي عرضه الدكتور وبين المراجع، ومن هذه الاختلافات: تأثير الكيتوبروفين الأعلى هو التأثير المضاد للالتهاب "وليس المسكن"، كما أن تأثير الأسبرين يختلف باختلاف الجرعة "ففي الجرعات المنخفضة يكون تأثيره المضاد للالتهاب 0، وفي الجرعات المرتفعة يكون له تأثير مضاد للالتهاب إلا أن تأثيره المسكن أعلى".

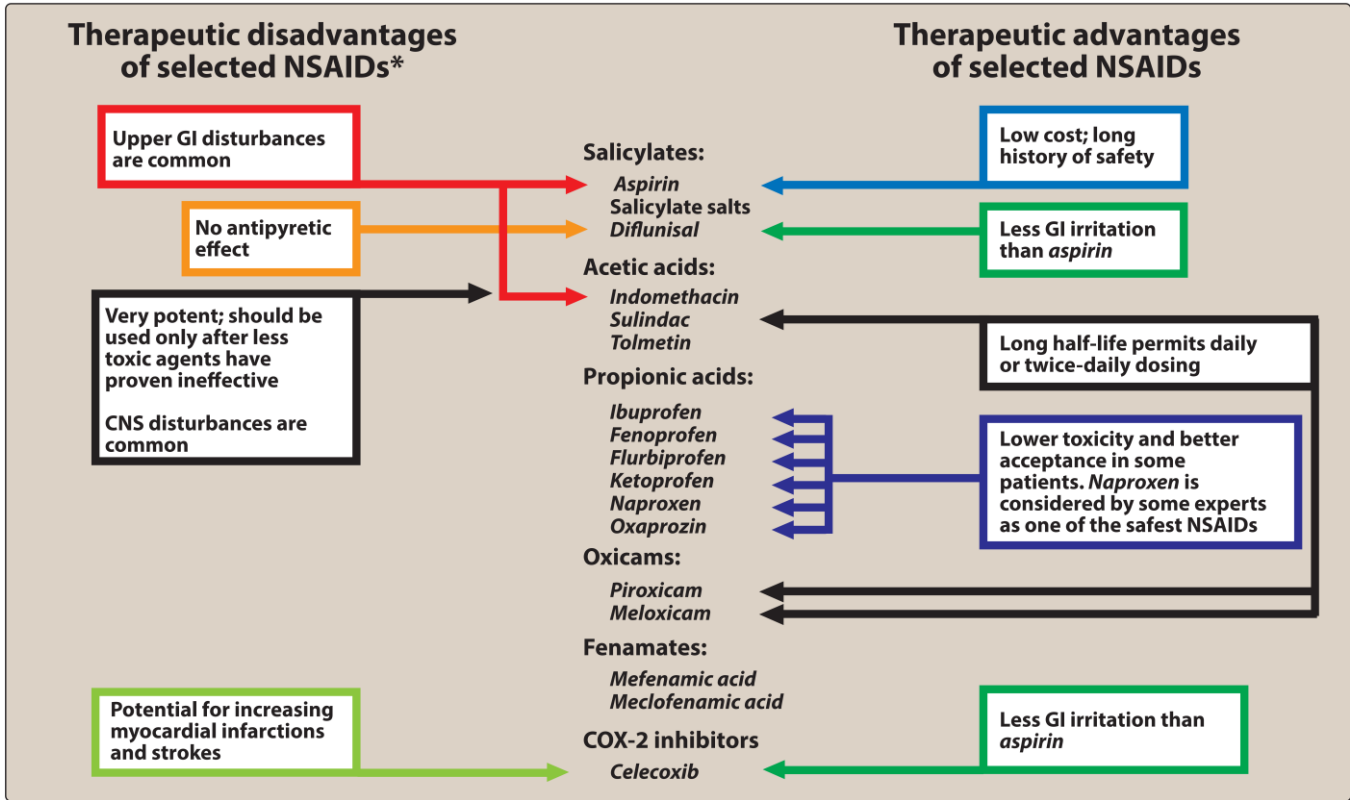
⁴² هذا ما ورد في الجدول، إلا أنه فعلياً يعتبر الفينوبوفين من NSAIDs على الرغم من ضعف تأثيره المضاد للالتهاب - بخلاف الباراسيتامول - ..

ولمن أراد التوسع؛ فيديو كابلان الخاص بالNSAIDs * __ *

.Pharm_06_Raymon_Ch04e_Nonsteroidal

ننهي محاضرتنا بجدول عرضه الدكتور لأهم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وأسماءها التجارية والأشكال الصيدلانية المتوافرة منها (الجدول للاطلاع).

الاسم التجاري	الشكل الصيدلاني	الدواء
Voltaren* Voldal* Xenid*	Tab: 25, 50 mg Supp: 100 mg Amp: 75 mg	ديكلوفيناك Diclofenac
Naprosyn* Aleve*	Tab 250, 500, 750, 1000 mg Supp: 250, 500 mg	نابروكسين Naproxene
Brufen* Advil*	Tab: 200, 400, 600 mg Supp: 500 mg	إيبوبروفين Ibuprofen
Cebutide*	Tab 50, 100 mg Supp: 100 mg	فلوربيروفين Flurbiprofen
Indocid*	Tab: 25 mg Supp: 50, 100 mg	إندوميتاسين Indomethacine
Arthrocline*	Tab: 100, 200 mg	سولينداك Sulindac
Nexen*	Tab: 100 mg	نيميسوليد Nimesulide
Feldene* Olcam*	Cap: 10, 20 mg Supp: 20 mg Amp: 20 mg	بروكسيكام Piroxicam
Mobic*	Tab: 7.5, 15 mg Supp: 7.5, 15 mg	ميلوكسيكام Meloxicam
Tilcotil*	Tab: 20 mg, Supp: 20 mg vial: 20 mg	تينوكسيكام Tenoxicam
Celebrex*	Cap: 100, 200 mg	سيليكوكسيب Celecoxib
Butazolidin*	Tab: 100 mg Supp: 250 mg	فينيل بوتازون Phenylbutazone
Nabucox*	Tab: 1 mg	نابيوميتون Nabumetone
Lodine*	Tab: 100, 200, 300 mg	إيتودولاك Etodolac



صورة عرضها الدكتور تظهر أهم أدوية الـ NSAIDs بشكل مصنف، وأهم خصائصها وتأثيراتها..

Overviews * _ *

الألم:

★ **الألم عرض ذاتي**، تعتمد عملية تقييمه على **تقدير المريض**، وبالتالي فتقييم شدة الألم **ليس** **تقييم موضوعي دقيق**.

★ **يختلف** الارتكاس تجاه الألم من شخص إلى آخر.

معالجة الألم: بشكل أساسي مزيلات ومسكنات الألم.

مزيلات الألم	مسكنات الألم
مزيلة لسبب الألم ومسكنة للألم في الوقت نفسه.	عرضية، تعمل على تخفيف أو تعطيل الشعور بالألم دون أن تتناول السبب المحدث للألم.
<ul style="list-style-type: none"> - مضادات الالتهاب. - مضادات الإنتان. - مضادات التشنج. - مضادات نقص الأكسجة القلبية. 	<ul style="list-style-type: none"> - المسكنات المحيطية: كمضادات الالتهاب غير الستيرويدية. - المسكنات المركزية: المورفينية، وغير المورفينية.

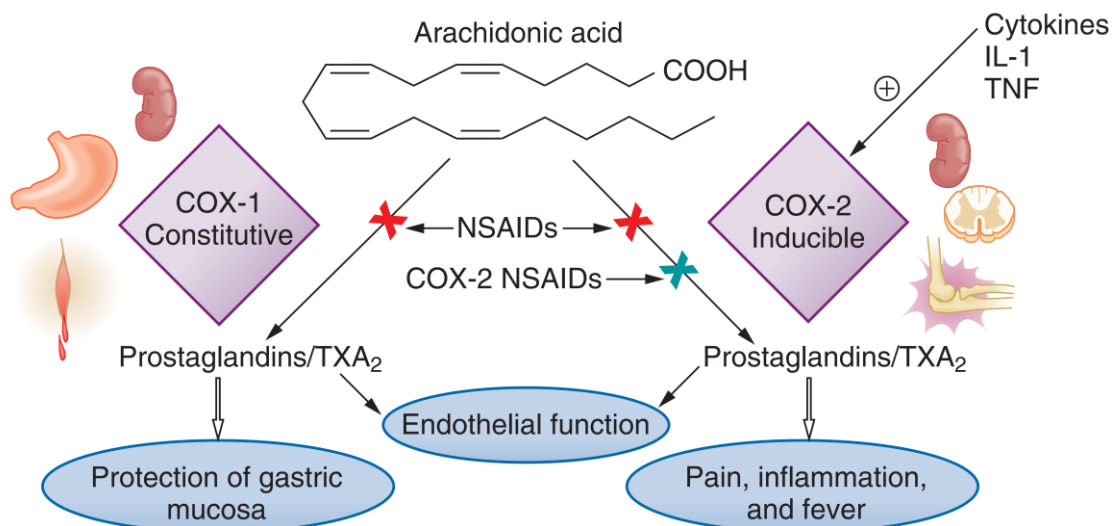
مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs

آلية عملها:

★ تثبيط إنزيمات الـ COX ← تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات + الترومبوكسانات.

إنزيم الـ COX - 2	إنزيم الـ COX - 1
في الحالات الالتهابية: مسؤول عن المظاهر المرافقة للالتهاب.	بشكل طبيعي في الجسم: مسؤول عن العمليات الخلوية الطبيعية..
تثبيط إنزيم الـ COX - 2	تثبيط إنزيم الـ COX - 1
تثبيط إنتاج الـ PGs ← التأثير المضاد للالتهاب والخافض للحرارة والمسكن للألم.	إنزيم الـ COX-1 الصفحي ← تثبيط إنتاج TXA2 ← التأثير المضاد لتجمع الصفائح. إنزيم الـ COX-1 في مناطق أخرى ← تثبيط إنتاج الـ PGs ← تأثيرات غير مرغوبة.
أمثلة: السيليكوكسيب Celecoxib (أكثر اصطفائية لـ COX-2):	أمثلة: الأسبرين Aspirin (أكثر اصطفائية لـ COX-1):
<ul style="list-style-type: none"> تأثير مضاد للالتهاب ومسكن للألم من خلال تثبيطه لـ COX-2. تأثيرات غير مرغوبة أقل "وبشكل خاص هضمية": كونه أقل تأثيراً على COX-1. 	<ul style="list-style-type: none"> جرعات منخفضة: تأثير مضاد لتجمع الصفائح (الاستعمال الأساسي) من خلال تثبيطه لـ COX-1 الصفحي. جرعات أكبر: تأثير مضاد للالتهاب ومسكن للألم من خلال تثبيطه لـ COX-2، وتأثيرات غير مرغوبة من خلال تثبيطه لـ COX-1.

NSAIDs COX Isoforms



تأثيرات الـNSAIDs:

التأثيرات غير المرغوبة:	تأثيراتها الفارماكولوجية واستعمالاتها السريرية:
<ol style="list-style-type: none"> 1. هضمية: تثبيط إنزيم COX-1 ← خفض تصنيع الـPGs ← نقص حماية المعدة وحدوث النزوف والتقرحات. 2. قصبية: تثبيط إنزيم COX ← نقص تصنيع الـPGs ← زيادة تصنيع اللوكوترينات ← تقبض قصبي (يجب الحذر عند مريض الربو). 3. كلوية: NSAIDs + مثبطات الـAngiotensine II (أو الإصابة بتجفاف خارج خلوي) ← قصور كلوي وظيفي (ويمكن عضوي). 4. زيادة خطر حدوث الحوادث القلبية الوعائية (معظم الـNSAIDs مثل Rofecoxib). 5. تأثيرات أخرى: <ul style="list-style-type: none"> - تناقص في مقاومة العضوية. - تأثيرات أليرجيائية. - التهاب كبد حال للخلايا. - تأثيرات دموية خطيرة. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. تثبيط الجواب الالتهابي ← تأثير مضاد للالتهاب. 2. إنقاص حساسية مستقبلات الألم، ورفع عتبة تنبيه هذه المستقبلات في الألياف C ← تأثير مسكّن. 3. تثبيط اصطناع PGE2 ← تأثير خافض للحرارة. 4. تثبيط إنتاج الـTXA2 ← تأثيراً مضاداً لتجمع الصفائح ← الوقاية من الحوادث القلبية الوعائية (الأسبرين). 5. تأثير مضاد للسرطان. 6. تأثيرات أخرى: <ul style="list-style-type: none"> - تثبيط حركية الرحم ← زيادة زمن الحمل. - تأثيرات طفيفة على الضخ الدموي الكلوي. 7. استعمالات أخرى: <ul style="list-style-type: none"> - معالجة النقرس (باستثناء الأسبرين). - التخفيف من أعراض داء الزهايمر.



احتياطات الاستخدام	مضادات الاستطباب
<p>أولاً: احتياطات استخدام متعلقة بتأثير الـ NSAIDs على تجمّع الصفائح ← حدوث نزوف:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. المرأة أثناء الدورة الطمثية. 2. التداخلات الجراحية. 3. الاستعمال المتزامن مع مضادات التهاب غير ستيروئيدية أخرى، هيبارينات، مضادات التخثر الفموي، مضادات تجمع الصفائح الدموية، أو حالات الخثرات، والتي قد تترافق مع زيادة خطر النزف. 4. استعمال الكورتيكويدات السكرية. <p>ثانياً: احتياطات استخدام متعلقة بالتأثيرات غير المرغوبة للـ NSAIDs:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. القصور الكلوي. 2. منع الحمل باستعمال اللولب. 	<p>أولاً: مضادات استطباب متعلقة بتأثير الـ NSAIDs على تجمّع الصفائح ← حدوث نزوف:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. الأمراض النزفية الولادية أو المكتسبة. 2. خطر حدوث نزوف. 3. استعمال مضادات التخثر الفموي. <p>ثانياً: مضادات استطباب متعلقة بالتأثيرات غير المرغوبة للـ NSAIDs:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. القرحة المعدية والعفجية (يمكن مع المعالجة الوقائية للمعدة: مضادات هيستامين H2 أو مثبطات مضخة البروتون). 2. التحسس لبعض هذه المركبات. 3. الحمل في الثلث الأخير. 4. الإرضاع.

أمثلة عن الـ NSAIDs أو المسكنات المحيطة

الحالة (1):

- نحتاج إلى مسكّن وخافض حرارة دون الحاجة إلى تأثير مضاد للالتهاب أو تأثير مضاد لتجمّع الصفائح ← **باراسيتامول** بمقدار 325-1000 ملغ في الجرعة الواحدة (2-3 مرات يومياً).
- 👉 **مسكّن وخافض حرارة** ← الباراسيتامول هو الأكثر استخداماً والأكثر سلامة من بين المسكنات الخافضة للحرارة، وبشكل خاص في تدبير الآلام الخفيفة ومتوسطة الشدة.
- 👉 **دون الحاجة إلى تأثير المضاد للالتهاب** ← تثبيط الباراسيتامول لإنزيمات الـ COX ضعيف في النسيج المحيطة، وبالتالي التأثير المضاد للالتهاب ضعيف..
- 👉 **دون الحاجة إلى تأثير مضاد لتجمّع الصفائح** ← لا نحتاج الأسبرين، ويعد في هذه الحالة الباراسيتامول أكثر أماناً:
- ليس له تأثير على تجمع الصفائح الدموية.
 - عدم القدرة على الاستعمال الأسبرين عند الأطفال المصابين بعدوى فيروسية.

تكون التأثيرات الجانبية قليلة بالجرعات العادية.

يمكن للجرعات الزائدة Overdose أن تسبب سمية كبدية ← يجب مراقبة إنزيمات الكبد بشكل منتظم عند المرضى الذين يتناولون جرعات كبيرة من Paracetamol ولفترات طويلة.

ملاحظة: بنفس الظروف مع الحاجة إلى مضاد التهاب نختار الإيبوبروفين (الخيار الأول المضاد للالتهاب وأكثر NSAIDs أماناً).

الحالة (2):

نحتاج إلى مضاد تجمع صفيحات ← الأسبرين بجرعات منخفضة.
حامل تحت خطر حدوث مقدمة الارتعاج ← الأسبرين بجرعات منخفضة.

التأثيرات الفارماكولوجية للأسبرين

جرعات متوسطة أو مرتفعة	جرعات منخفضة
تثبيط الـ COX-2 بشكل غير عكوس ← تثبيط إنتاج الـ PGs ← التأثير المضاد للالتهاب، الخافض للحرارة، المسكن للألم.	تثبيط الـ COX-1 بشكل غير عكوس ← تثبيط إنتاج الـ TXA2 ← التأثير المضاد لتجمع الصفيحات.
التأثيرات غير المرغوبة للأسبرين	التداخلات الدوائية
<ul style="list-style-type: none"> الأسبرين أكثر اصطفائية لـ COX-1 ← تأثيراته غير المرغوبة كثيرة: • هضمية. • دموية (في حال استخدام الأسبرين كمسكن للألم أو خافض للحرارة). • في الجرعات السمية: تثبيط تنفسي وحمض تنفسي واستقلابي غير معاوضين. • ارتكاسات تحسسية. • يترافق استعماله في الأخماج الفيروسية مع زيادة معدل حدوث Reye's syndrome. 	<ul style="list-style-type: none"> - تنافس مع حمض الفالبرويك، الوارفارين، الفينيتوين ← زيادة التراكيز البلازمية لهذه الأدوية وظهور تأثيرات غير مرغوبة. - لقاح فيروس الحماق ← خطر متلازمة راي. - Probenecid أو Sulfipyrazone (أدوية طارحة لحمض البول) ← يعاكس الأسبرين تأثيراتها. - Ketorolac ← زيادة تثبيط تجمع الصفيحات الدموية، وزيادة خطر حدوث النزوف الهضمية.

السيليبيكوكسيب Celecoxib:

⚡ مثبط انتقائي لـ COX2، ويتميز هذا التشييط بأنه عكوس ومتعلق بالزمن:

- تأثير مضاد للالتهاب (التهاب المفاصل الرثياني (RA)) ومسكن للألم.
- لا يؤثر على تجمع الصفائح الدموية.

⚡ يستقلب في الكبد بجملة السيتوكروم P450 - CYP2C9 ← تداخل دوائي مع مثبطات

الـ CYP2C9 (فلوكونازول Fluconazole، فلوفاستاتين Fluvastatin).

⚡ يثبط Celecoxib الـ CYP2D6 ← يسبب زيادة التراكيز البلاسمية للأدوية التي تُستقلب في

هذه الجملة (حاصرات β ، مضادات الاكتئاب، مضادات الذهان).

⚡ يمنع استعمال الـ Celecoxib في حال وجود تحسس تجاه السوفلوناميد Sulfonamides.

وهكذا نكون قد وصلنا معكم إلى نهاية محاضرتنا * __ *

بالتوفيق لنا ولكم * __ *



RBCs

المسكنات (2)

المورفين والمشتقات المورفينية

د. سفير حبيب

19



RB Medicine

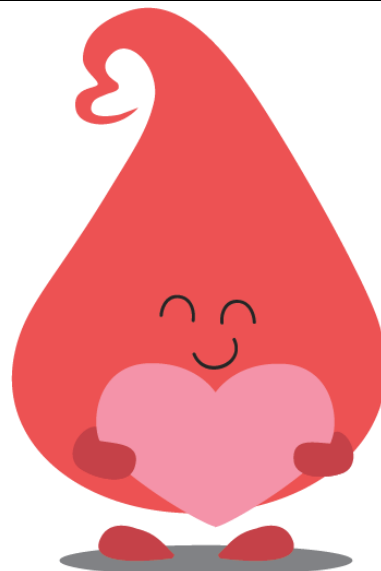
علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم *

تحدثنا في المحاضرة السابقة عن المسكنات المحيطية وبشكل خاص الـ NSAIDs، وسنكمل معكم في هذه المحاضرة بالحديث عن المسكنات المورفينية، نأمل أن نوفق في إيصال المعلومات بالشكل الأمثل، فلنبداً..

جدول المحتويات

الصفحة	العنوان
3	المشتقات المورفينية Opioids
4	المستقبلات المورفينية Opioids receptors
5	التأثيرات الفارموكولوجية للمورفين Morphine
7	الاستعمالات السريرية للمورفين Morphine
8	الحرائك الدوائية للمورفين Morphine
9	التأثيرات غير المرغوبة للمورفين Morphine
14	المشابهات المورفينية Opioid agonists
21	المعاكسات المورفينية Opioid antagonist



مراجعة بسيطة

❖ يُعتبر تدبير الألم Pain من أهم التحديات السريرية التي تواجه الأطباء والعاملين في مجال الصحة بشكل عام.

❖ يمكن تدبير الألم بطرق عدة، ومن هذه الطرق استخدام المسكنات Analgesics.

المسكنات Analgesics

- هي أدوية قادرة على تخفيف أو تعطيل الإحساس بالألم.
- وهي أدوية عَرَضِيَّة تؤثر على الطريق الألمي في المحيط والنخاع والدماغ، دون أن تطال السبب المحدث للألم.

نميز نوعين من المسكنات:

1. المسكنات المحيطية: كمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.
 2. المسكنات المركزية: المورفينية وغير المورفينية.
- فصلنا في المحاضرة السابقة بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، وسنكمل في هذه المحاضرة الحديث عن المسكنات المركزية وبشكل خاص المسكنات المورفينية..

تذكّر: يمكن تقسيم الألم إلى نوعين:



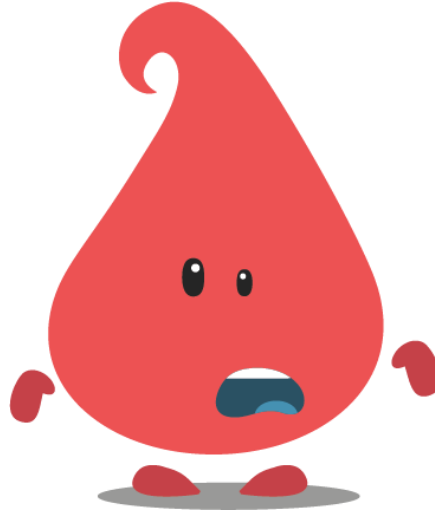
- الألم السريع – الحاد: هو ألم سطحي سريع يثار بالتنبيه الميكانيكي والحراري.
- الألم البطيء – المزمن: هو ألم يظهر في الجلد والأنسجة العميقة، يثار بالتنبيه الميكانيكي والحراري والكيميائي..



المشتقات المورفينية¹ Opioids

- Opioids هي مركبات طبيعية يتم استخلاصها من نبات الأفيون Opium أو مركبات صناعية، تُحدث تأثيرات شبيهة بالمورفين Morphine، والذي يُعتبر (أي Morphine) القلويد² Alkaloids الأساسي في نبات الأفيون Opium.
- تؤثر Opioids عن طريق الارتباط بمستقبلات نوعية في الجهاز العصبي المركزي لتُحدث تأثيرات مشابهة لنواقل عصبية ببتيدية داخلية المنشأ تُسمى بالمورفينات داخلية المنشأ (مثل: Dynorphins, Enkephalins, Endorphins)، والتي تتواسط (أي المورفينات داخلية المنشأ) جملة التسكين الطبيعية في العضوية Endogenous analgesia system.
- على الرغم من التأثيرات المتعددة للـ Opioids إلا أنها تُستعمل بصورة رئيسية لتسكين الآلام الشديدة وإزالة أو تخفيف القلق المرافق لهذه الآلام (تكون الخيار الأخير للمعالجة بعد فشل المسكنات الأخرى).

ملاحظة: يعتبر Morphine من أهم المسكنات أفيونية المفعول، كما يُعتبر المستقلب الفعال للعديد من المواد (Codeine, Codethyline, Pholcodine, Heroin...) ³.

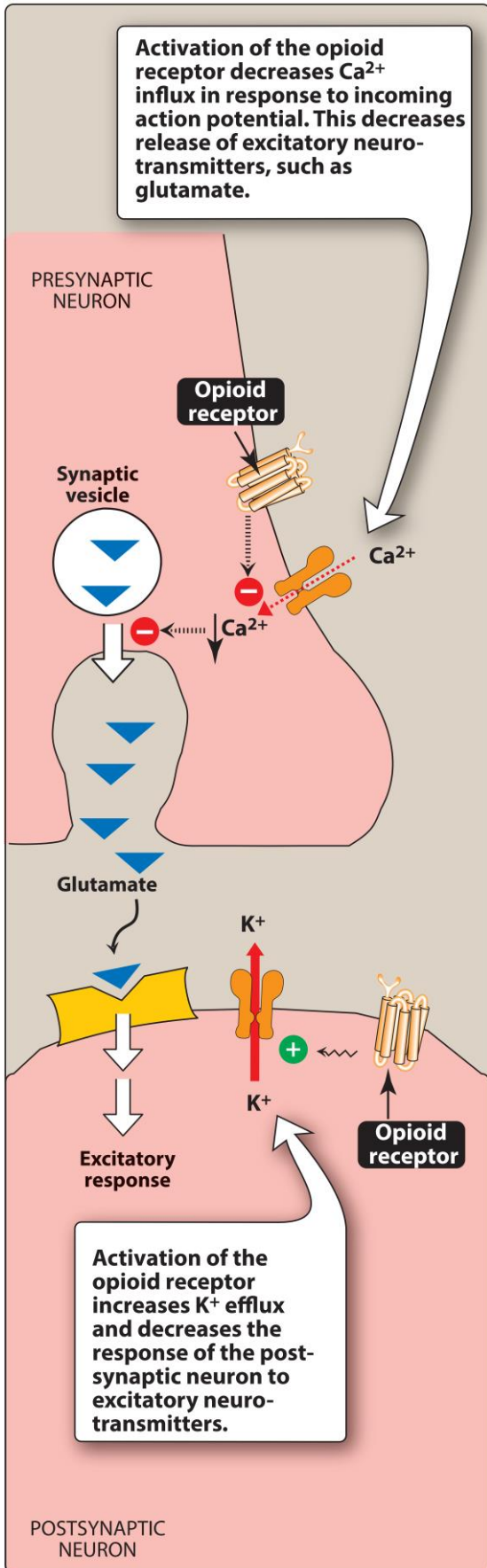


¹ هذا ما ورد في السلايدات (المشتقات المورفينية أو المورفين Opioids)، إلا أنها تُرجمت حسب المعجم الطبي الموحد بالمشتقات أفيونية المفعول، لهذا سوف نعتد في كتابتنا على المصطلح الإنجليزي Opioids فقط.

² توضيح خارجي: هي مجموعة من مركبات عضوية قاعدية التفاعل ذات مصدر نباتي، يحتوي جزيئها على ذرة واحدة أو أكثر من النتروجين الذي يرتبط بحلقات غير متجانسة لذلك لا تشترك القلويدات بتركيب كيميائي معين، وهي من أهم المجموعات في عالم الدواء والعلاج بالنباتات، إذ أن العلاج بها له تأثير ناجح وإن كانت كميتها بالجزء النباتي ضئيلة جداً.

³ المصدر: سلايدات الدكتور + https://www.pharmacorama.com/en/Sections/Neuropeptides_2_1.php

المستقبلات المورفينية Opioids receptors



تم تمييز ثلاث عائلات من المستقبلات المورفينية وهي μ (mu), κ (kappa), δ (delta) تتوزع في كل من الجهاز العصبي المركزي والنهايات العصبية المحيطية والسبيل المعدي المعوي، وتتركز بكثافة كبيرة في القرن الخلفي للنخاع الشوكي وبعض مناطق الدماغ.

وهي مستقبلات مرتبطة بالبروتين G (أي أنها تثبط الـ Adenylyl cyclase)، وتتفعل بالمورفينات الخارجية والداخلية..

كما ترتبط هذه المستقبلات أيضاً بالقنوات الشاردية Ion channels، حيث يؤدي ارتباط المركب الأفيوني بها إلى:

- زيادة خروج شوارد البوتاسيوم في النهايات بعد المشبكية، مما يؤدي إلى حدوث فرط استقطاب مما يقلل من استجابة العصبون بعد المشبك للنواقل العصبية.
- تثبيط دخول شوارد الكالسيوم إلى النهاية قبل المشبكية وتحرره من المخازن داخل الخلية، مما يؤدي إلى نقص تحرر الوسائط العصبية⁴.

توضّح الصورة الجانبية عمل Opioids على مستقبلاتها وتأثيرها على القنوات الشاردية.

⁴ فنقص تركيز الكالسيوم الحر داخل الخلية قبل المشبك ينقص تحرر الحويصلات المحمّلة بالنواقل العصبية..

تفعيل المستقبلات المورفينية:

يكون تفعيل المستقبلات μ مسؤولاً عن الفعل المسكن للـ Opioids⁵، حيث تمارس معظم المسكنات المورفينية Analgesic opioids تأثيرها المسكن من خلال تفعيلها للمستقبلات μ . بينما يؤدي تفعيل المستقبلات K إلى الفعل المسكن والمركب والمقبض للحدقة⁶.

إذاً: بشكل عام يؤدي تفعيل المستقبلات μ و K إلى التسكين وهو الفعل الرئيس للـ Morphine.



فيديو يوضح تأثير الـ Opioids
بارتباطها على مستقبلاتها.
<https://goo.gl/EPVAHW>

سنحدث الآن عن المركب الأساسي في الـ Opioids، وهو الـ Morphine⁷.

المورفين Morphine

التأثيرات الفارمكولوجية للمورفين Morphine

تشمل التأثيرات الدوائية للـ Morphine:

1. تسكين الألم Analgesia: وذلك عن طريق رفع عتبة التنبيه Threshold في مستوى الحبل الشوكي وتعديل الشعور بالألم دون إزالته⁸.

⁵ بالإضافة إلى معظم التأثيرات غير المرغوبة للـ Opioids مثل التثبيط التنفسي والتركين – سنحدث عنها لاحقاً -

⁶ حسب مرجع لينكوت: يحدث التأثير المقبض للحدقة الذي تحدثه المورفينات نتيجة تفعيل مستقبلات μ و K.

⁷ لم يفرّق الدكتور في حديثه وسلايداته بين المورفين والـ Opioids، إلا أننا سنخصص الكلام المذكور لاحقاً بالمورفين لوجود بعض الاختلافات بينها وبين باقي الـ Opioids.

⁸ تذكر: يُعتبر المورفين من مسكنات الألم وليس من مزيلاته، وحسب لينكوت: المرضى المعالجون بالمورفينات يبقون مدركين لوجود الألم ولكن يزول إزعاج الألم لهم.

2. النشوة أو الغبطة Euphoria.3. تنشيط التنفس⁹: وذلك عن طريق إنقاص حساسية المراكز التنفسية لـ CO₂.4. تنشيط منعكس السعال Couch: يمتلك المورفين Morphine والكودئين Codeine فعالية مضادة للسعال Antitussive action.

ملاحظة: قلّ استعمال المورفين والكودئين كمضاد سعال بسبب سوء الاستعمال، وحالياً يُستخدم ديكستروميثورفان Dextromethorphan كخيار أفضل لمعالجة السعال بسبب تأثيراته الجانبية المحدودة، وعدم وجود خطر حدوث الإدمان.

5. تقبض الحدقة Miosis: تعتبر الحدقة النقطية Pinpoint pupil من العلامات التشخيصية المهمة للإدمان على المورفين Morphine، وذلك لأن العديد من أسباب السبات Coma والتشنج التنفسي الأخرى تترافق مع توسع حدقة.

6. تأثيرات هضمية: إقياء، إمساك، بالإضافة إلى أنها تؤدي إلى زيادة مقوية العضلات الملساء المعوية والمصرة الشرجية والمصرة الصفراوية، حيث¹⁰:

- تقل الموجات التمعجية الدافعة في الأمعاء بفعل المورفينات، وتزداد المقوية العضلية للعضلات الملساء المعوية، مما يؤخر مرور الكتلة البرازية ويزيد من امتصاص الماء، والذي يؤدي إلى حدوث الإمساك..

- يزداد الضغط ضمن الأقنية الصفراوية بسبب تقلص الحويصل الصفراوي من جهة وانقباض المصرة الصفراوية من جهة أخرى..

7. التأثيرات القلبية الوعائية: يمكن للجرعات العالية من الـ Morphine أن تسبب هبوط ضغط Hypotension وبطء قلب Bradycardia.

8. التأثيرات الهرمونية:

- يثبط الـ Morphine تحرر الـ GnRH والـ CRH، وينقص تراكيز الـ LH والـ FSH والـ ACTH

- والـ β -endorphin، وينقص تراكيز الـ Testosterone والـ Cortisol.

- يزيد الـ Morphine تحرر هرمون النمو وإفراز الـ Prolactin.

- يزيد إفراز الهرمون المضاد للإدرار ADH، مما يسبب احتباساً بولياً.

⁹ إضافة: يعد التنشيط التنفسي السبب الأشيع للموت بالجرعة الزائدة من المورفين، كما يؤدي التنشيط التنفسي وزيادة تراكيز الـ CO₂ إلى توسع الأوعية المخية المتربط بانخفاض المقاومة الوعائية مما يؤدي إلى زيادة الجريان الدموي وزيادة الضغط التوتر داخل القحف، ولهذا يُمنع استخدام المورفينات في حالات رضوض الرأس أو إصابات الدماغ الشديدة – انظر التأثيرات غير المرغوبة للمورفين –

¹⁰ إضافة خارجية.

9. يمكن لا Morphine أن يطيل الطور الثاني من الوضع أو المخاض Labor، وذلك لأنه ينقص شدة ومدة وتكرار التقلصات الرحمية.

10. يسبب الـ Morphine تحرر الـ Histamine من الخلايا البدينة، الأمر الذي يؤدي إلى حدوث شرى Urticaria وتعرق Sweating وتوسع وعائي، كما يسبب تقبضاً قصبياً¹¹، ولهذا يُمنع استعمال الـ Morphine عند مرضى الربو.

بشكل عام¹² يسبب المورفين تقبض العضلات الملساء الدائرية واسترخاء العضلات الملساء الطولانية، مما يؤدي إلى:

- في مستوى السبيل الهضمي: انخفاض في الحركات الحوية، إمساك، تشنجات..
- في مستوى السبيل البولي: احتباس بولي.
- في مستوى الأوعية الصفراوية: زيادة الضغط.
- الحديقة: تقبض.

الاستعمالات السريرية للمورفين Morphine

على الرغم من التأثيرات الفارماكولوجية المتعددة للمورفين إلا أن الاستعمالات السريرية له محدودة، وتشمل:

✍ تسكين الآلام الحادة والمزمنة¹³: تمتلك القليل من الأدوية فعالية مماثلة لـ Morphine في تسكين الألم، ولهذا يستخدم في حالات الألم الشديدة عند فشل المسكنات الأخرى..

ملاحظة: تكون المورفينات Opioids هي الخيار المفضل في معالجة الآلام الحادة أو المزمنة الناجمة عن الأورام.

✍ معالجة الإسهال¹⁴: يعد استخدام اللوبراميد Loperamide شائعاً أيضاً..

✍ تخفيف السعال (الـ Dextromethorphan والـ Codeine أكثر استعمالاً لهذا الغرض).

¹¹ يعتبر ما سبق من التأثيرات غير المرغوبة للمورفين.

¹² إضافة من كابلان.

¹³ إضافة: يستخدم الـ Opioids في تدبير الآلام المرافقة للرضوض والسرطان وغيرها من الآلام الشديدة والمزمنة الخبيثة وغير الخبيثة..

¹⁴ وذلك كونه يقلل من حركية الأمعاء ويزيد من مقوية العضلات الملساء الدائرية في الأمعاء.

❖ تسبب المورفينات opioids النوم، ولذلك يمكن استعمالها في حالات الألم عندما يكون النوم ضرورياً¹⁵ (يمكن مشاركتها مع البنزوديازيبينات Benzodiazepine المحدثّة للنوم كالتيمازيبام Temazepam)¹⁶.

❖ وذمة الرئة الحادة Acute pulmonary edema: يحسّن الـ Morphine الوريدي بشكل ملحوظ، الزلة التنفسية Dyspnea المحدثّة بسبب وذمة الرئة Pulmonary edema المترافقة مع قصور البطين الأيسر، ويمكن أن يعود ذلك إلى تأثيره الموسّع للأوعية.

بعض الملاحظات عن استخدام المورفينات:

❖ تسبب المورفينات غياب أو اختفاء العلامات التشخيصية في حالات ألم البطن الحاد، وبالتالي يجب عدم استخدام المورفينات المسكنة للألم قبل التوجه للتشخيص المناسب¹⁷.

❖ أدى الانتشار الواسع للمورفين والـ Opioids بشكل عام إلى سوء استعمال Abuse بعض مركباتها المحدثّة للنشوة والغبطة Euphoria.

الحرائك الدوائية للمورفين Morphine

❖ يتميز الامتصاص الهضمي للـ Morphine بأنه بطيء وغير منتظم (أما الـ Codeine فيُمتص بشكل جيد)، وهو يخضع للاستقلاب بالمرور الكبدي الأولي بشكل كبير، ولذلك يفضل إعطاء الـ Morphine بالطرق الخالية (IV, IM, SC) أو استعمال الأشكال ذات التحرر البطيء¹⁸ عند إعطاء الـ Morphine عن طريق الفم.

❖ في الآلام المزمنة المترافقة مع الأورام يمكن استعمال مضخة المورفين¹⁹ أو الأشكال الفموية ذات التأثير المديد²⁰.

¹⁵ أي في حالات ترافق الألم مع أرق.

¹⁶ توضيح: يستطيع المريض أن يستيقظ بسهولة من النوم المُحدث بسبب تناول المورفين، إلا أنّ مشاركة المورفين مع المهدئات المنومة Sedative-hypnotics كالبنزوديازيبينات سوف يحدث نوماً عميقاً، إلا أنّ الاستخدام الخاطئ قد يؤدي إلى التحذير العميق والدخول في سبب والموت.

¹⁷ اعتبرها الدكتور من التأثيرات غير المرغوبة للمورفينات، وتشير بعض الدراسات الحديثة إلى أنّ استخدام المورفينات في حالات الألم البطني الحاد يسيطر على الألم دون أن يؤثر على دقة التشخيص، المصدر: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3825355/>.

¹⁸ التي تسمح بتحرر مديد للمادة الدوائية، مما يؤمن تراكيز ثابتة من الدواء على فترة طويلة من الزمن بالرغم من الاستقلاب الكبدي العالي للدواء.

¹⁹ تزرع جراحياً، وهي تؤمن تسريباً مستمراً "متحكّم به" من المورفين.

²⁰ توضيح خارجي: هي أشكال جرعات مصممة لتحرير العقار بمعدل محدد مسبقاً من أجل الحفاظ على تركيز دوائي ثابت لفترة زمنية محددة مع الحد الأدنى من الآثار الجانبية، حيث تؤمن هذه الأشكال تأثيراً أطول ومستويات أكثر استقراراً من المادة الدوائية.

❖ ينتشر Morphine في مختلف الأنسجة (بما في ذلك المشيمة ويصل إلى الجنين)، ويعبر الحاجز الدموي الدماغي بكميات قليلة (بسبب ذوبانيته الضعيفة في الدسم) بالمقارنة مع المورفينات التي تتميز بذوبانية عالية في الدسم كالفينتانييل Fentanyl والميتودين Methadone والهيروين²¹.
❖ يُستقلب في الكبد ويُطرح عن طريق الكلية، عمره النصفى 4-6 ساعات.

التأثيرات غير المرغوبة للمورفين Morphine

تشمل التأثيرات غير المرغوبة للمورفين:
❖ التأثيرات الجانبية الشائعة للمورفين.
❖ التأثيرات في حالة التسمم الحاد بالمورفين: أي في حالة تناول جرعة سمية..
❖ التأثيرات في حالة التسمم المزمن بالمورفين: أي التأثيرات الجانبية التي تحدث نتيجة الاستعمال المتكرر للمورفين.

التأثيرات الجانبية الشائعة لمorphine²²

من التأثيرات الجانبية الشائعة لمorphine:

- ❖ تسكين Sedation.
- ❖ دوّار ودوخة Lightheadedness and Dizziness.
- ❖ غثيان وإقياء Nausea and Vomiting.
- ❖ إمساك Constipation.
- ❖ تعرّق غزير.
- ❖ حكة Itching كونه يعمل على تحرر الهيستامين.
- ❖ تثبيط تنفسي Respiratory depression (خاصةً عند المصابين بقصور تنفسي).
- ❖ تأثير مولد للتشنج: بسبب زيادة المقوية العضلية للعضلات الملساء في الأنبوب الهضمي والمصترات، لذلك يجب عند إعطاء المورفينات كمسكنات أن تُشرك مع مضادات التشنج.

²¹ حُذِف الهيروين من هذه المقارنة في النسخة⁶ من مرجع لينكوت.

²² ما تحته خط هو المذكور في السلايدات والمهم معرفته "مع شرحه"، أما ما تبقى فهو إضافة خارجية لأهم ما ورد في المراجع.

توضيح خارجي: يحتاج تدبير الألم الحاد والشديد كلوي المنشأ والمغص الصفراوي إلى مسكنات مورفينية قوية، إلا أن هذه المسكنات تزيد من المقوية العضلية للعضلات الملساء مما يسبب ألماً ثانوياً بسبب زيادة التشنج.

في الحالات الأخطر:

- ◆ تثبيط تنفسي Respiratory depression، توقف تنفس Respiratory arrest.
- ◆ صدمة Shock، سكتة قلبية Cardiac arrest.

حالة التسمم الحاد بال Morphine

أهم تظاهرات حالة التسمم الحاد بالمورفين:

- ◆ فرط تنبه (غثيان، إقياء، دوار، جفاف فم...) وهلوسة.
- ◆ ارتفاع التوتر داخل القحف Increased intracranial pressure.
- ◆ اختلاجات عند الطفل²³.
- ◆ انخفاض الحرارة المركزية²⁴.
- ◆ تثبيط التنفس Respiratory depression.
- ◆ بطء قلب Bradycardia، هبوط في الضغط الشرياني Hypotension.
- ◆ شح البول Oliguria.
- ◆ إمساك شديد Severe constipation.
- ◆ تقبُّص حدقة (حدقة نقطية Pinpoint pupils).
- ◆ نعاس شديد قد يتطور إلى غيبوبة.
- ← نتيجة لكل ما سبق قد يدخل المتسمم بالسبات Coma، وأخيراً يموت بوقف التنفس.

ملاحظة: يعالج التسمم الحاد بال Morphine بإعطاء النالوكسون Naloxone (معاكس مورفيني) عن طريق الوريد، وهو معاكس تنافسي للمورفين على مستوى مستقبلاته، حيث يقوم بإزاحته عن مواقع ارتباطه وإلغاء تأثيراته.

²³ فعلياً لم يتم في المراجع تخصيص الطفل بحدوث الاختلاجات في حالة التسمم الحاد بال Morphine .

²⁴ حسب مرجع Basic & Clinical Pharmacology: إن تناول المشابهات التي تؤثر من خلال المستقبلات μ مثل المورفين تسبب ارتفاعاً في الحرارة بينما التي تعمل على المستقبلات κ تسبب انخفاضاً في الحرارة.

حالة التسمم المزمن بالمورفين Morphine

يُحدث Morphine لدى استعماله المتكرر تسمماً مزمناً يتظاهر بـ:

♦ اعتياد Addiction يتلوه التحمل Tolerance:

- الاعتياد Addiction: أي الاعتياد على المادة الدوائية وعدم القدرة على إيقافها.
- التحمل Tolerance: تناقص التأثير مع الزمن والحاجة لتناول جرعات أكبر للحصول على نفس التأثير.

♦ اعتماد نفسي²⁵ Psychological dependence مهم جداً: الإحساس برغبة شديدة للحصول على الدواء.

- ♦ اعتماد فيزيائي Physical dependence مهم جداً، قد يظهر خلال أسبوع أو أسبوعين: يترافق مع ظهور أعراض وعلامات جسدية بسبب الحرمان من المادة الدوائية، مثل: تسرع قلب، زيادة الحركات التنفسية، رجفان في الأصابع²⁶.

♦ بالإضافة إلى²⁷:

- قصور الأقداد.
- تثبيط مناعي.
- زيادة إفراز هرمون النمو.
- فرط تألم Hyperalgesia: حيث يؤدي الاستخدام المتكرر للمسكنات المورفينية إلى زيادة الحساسية للألم مسببة حالة من فرط التألم..

ملاحظة خارجية: يسبب الاستخدام المتكرر للمورفينات حدوث تحمل Tolerance بالنسبة للتثبيط التنفسي، التسكين، النشوة، التركين، إلا أنه لا يتطور أي تحمل بالنسبة لتقبض الحدة والإمساك.

²⁵ يوافق معنى الاعتياد Addiction.²⁶ تظهر هذه الأعراض في حالة التوقف عن تناول الدواء، أي توافق أعراض متلازمة السحب "سنتحدث عنها لاحقاً".²⁷ خارجي.

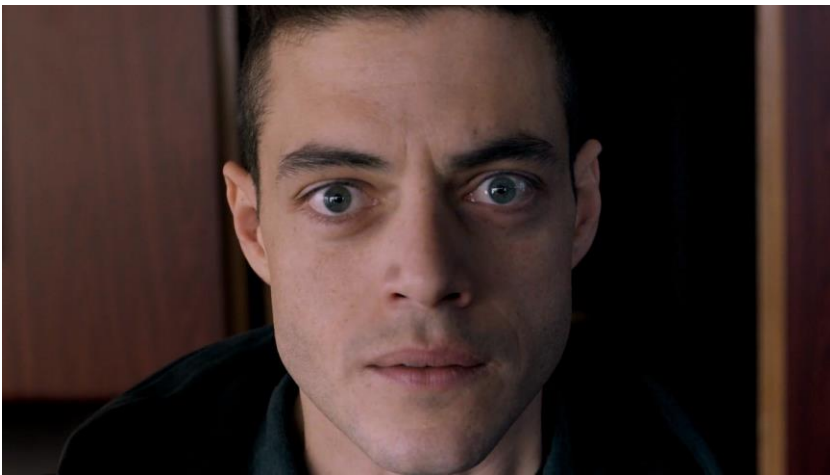
يؤدي الوقف الفجائي²⁸ لاستعمال الـ Morphine المتكرر إلى حدوث متلازمة السحب (الحرمان) Withdrawal Syndrome²⁹ التي تتظاهر بـ:

- ◆ قلق ورغبة في الحصول على الـ Morphine.
- ◆ أرق، هلوسة، غثيان وإقياء.
- ◆ ارتكاسات مشابهة للودي، زيادة المفرزات، تجفاف³⁰.
- ◆ زلة تنفسية، اضطراب في الحس³¹ والحرارة، آلام شديدة.

◆ بالإضافة إلى³²:

- دمعان، سيلان الأنف، تشاؤب.
- تعرّق غزير، قشعريرة.
- ألم عضلي، آلام الظهر، آلام المفاصل.
- اكتئاب، فقدان الشهية، الإسهال.
- ارتفاع كل من ضغط الدم ومعدل التنفس ومعدل ضربات القلب.
- فرط تهوية، ارتفاع حرارة، توسع حدقة العين.

ملاحظة خارجية: تعتمد شدة أعراض متلازمة الانسحاب على درجة الاعتماد الفيزيائي وعلى الجرعة المعطاة من الأدوية المعاكسة..



تذكر كيف عانى
إليوت في مسلسل
المستر ربوت من
أعراض متلازمة
السحب بعد توقفه
المفاجئ عن تناول
المورفينات.

²⁸ أو استخدام معاكسات مورفينية...

²⁹ إضافة: تبدأ أعراض متلازمة السحب بالظهور خلال 10-6 ساعات من آخر جرعة "تذكر العمر النصفي للمورفين" (تابعوا الأعراض في الصفحة التالية).

³⁰ يمكن أن يكون سبب التجفاف التعرق الغزير.

³¹ لم يُذكر في أي مرجع ترافق متلازمة السحب مع زلة تنفسية أو اضطراب في الحس، إلا أنّ هذا ما ورد في السلايدات.

³² خارجي.

Stage I: Up to 8 hours



Anxiety



Drug craving

Stage II: 8–24 hours



Anxiety



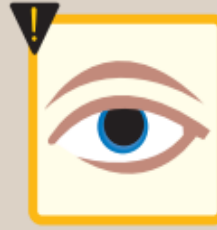
Insomnia



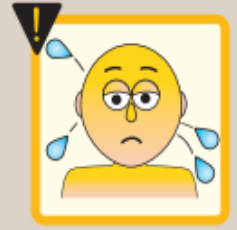
GI disturbance



Rhinorrhea

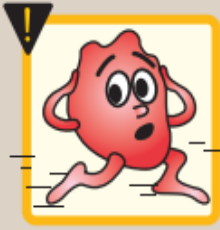


Mydriasis



Diaphoresis

Stage III: Up to 3 days



Tachycardia



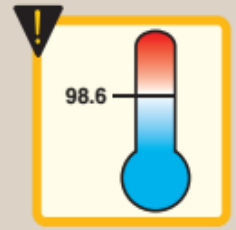
Nausea, vomiting



Hypertension



Diarrhea



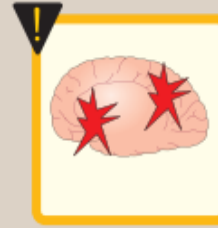
Fever



Chills



Tremors



Seizure



Muscle spasms

توضح الصورة أعراض متلازمة السحب، التي يستخدم
كل من الميثادون والبوبرينورفين (سند على ذكرهما)
للتخفيف من أعراضها (أي معالجة التسمم المزمن
بالمورفينات *_*)

بعد أن تحدثنا عن المورفين ومستقبلاته وتأثيراته الفارماكولوجية وأهم استعملاته
السريية، سنتحدث الآن عن المشابهات والمعاكسات المورفينية..

المشابهات المورفينية Opioid agonists

تصنف المشابهات المورفينية تبعاً لقوة تأثيرها إلى:

1. المشابهات القوية strong agonists:

- ذات تأثير قوي على المستقبلات.
- ومنها: الفنتانيل Alfentanil، فنتانيل Fentanyl، هيروين Heroin، مبريدين Meperidine، مورفين Morphine، أوكسيكودون Oxycodone، ريميونتانيل Remifentanil وسوفنتانيل Sufentanil.

2. المشابهات الضعيفة أو المعتدلة Low Or Moderate Agonists:

الكودائين Codeine والبروبوكسيفين Propoxyphene.

3. المشابهات و المعاكسات المختلطة Mixed Agonists/Antagonists والمشابهات الجزئية Partial Agonists:

- المشابهات الجزئية: ترتبط هذه المشابهات بالمستقبلات الأفيونية إلا أنها تملك تأثيراً أخف من بقية المشابهات، ومنها: بيوبرينورفين Buprenorphine، البنتازوسين Pentazocine.
- المشابهات/المعاكسات المختلطة: تمتلك هذه الأدوية تأثيراً منبهاً (مشابهاً) لأحد المستقبلات وتأثيراً مثبطاً (معاكساً) لمستقبل آخر، ومنها: بوتورفانول Butorphanol، نالبوفين Nalbuphine.

ملاحظات:

- المعاكسات المورفينية Antagonists تستعمل كأدوية نوعية في حالات التسمم بالمورفين، ومنها: النالميفين Nalmefene، النالوكسون Naloxone والنالتريكسون Naltrexone.
- هناك مسكنات مركزية أخرى (مثل الترامادول Tramadol)، لكن لاعلاقة لآلية عملها بآلية عمل المورفينات، فعلى الرغم من أنها تعمل "جزئياً" عمل المورفينات إلى أنها تملك آليات أخرى لتسكين الألم (سنرد على ذكرها * _*)

ملاحظة خارجية: يعتمد تأثير المشابهات/المعاكسات المختلطة على سوابق تناول المورفينات عند المريض، فعند الأفراد الذين لم يتناولوا Opioids سابقاً تبدي هذه الأدوية تأثيراً مشابهاً وتستخدم عندها لتسكين الألم، في حين عند الأشخاص الذين سبق وتناولوا جرعات من Opioids فتبدي هذه الأدوية بشكل أساسي تأثيراً معاكساً ويمكن أن تسبب حدوث أعراض متلازمة الانسحاب.

المشابهات القوية Strong Agonists

المبريدين (البثيدين) Meperidine (Pethidine)

- مشتق **مورفيني صناعي**، يستعمل في **الآلام الحادة**.
- يمتاز بتأثير مسكن **أخف بقليل** من المورفين، لكن تأثيراته المركزية **أكبر** من تأثيرات المورفين (حيث أن عبور المورفين للحاجز الدماغي الدموي ضعيف لذلك فإن تأثيراته على الكيان النفسي أو الجهاز العصبي تكون خفيفة)، لذلك يكون أكثر تركيزاً وتأثيراً في الكيان النفسي.
- يحدث تثبيطاً تنفسياً **معادلاً** لما يحدثه المورفين، عندما يستعمل بالمقدار نفسه.
- النقطة المهمة التي يمتاز بها عن المورفين (تعتبر نقطة إيجابية لصالحه) أنه **يملك تأثيرات أتروبينية³³**، فهو مضاد للتشنجات البولية والهضمية.

- عند حدوث آلام هضمية وبولية فلا يكفي إعطاء المورفين لوحده (لأنه يسبب تقلص عضلياً "أي أنه مولد للتشنج")، بل ينبغي إشراكه مع مضادات تشنج.
- إن المبريدين أقل إحداثاً للتشنج والتقبض الحدي من المورفين.
- أي أنه "باختصار" يملك تأثير المورفين المسكن للألم بالإضافة إلى تأثير مضاد للتشنج.
- يعطى عن طريق **الفم** أو **بالطرق الوريدية والعضلية**.
- ويدوم تأثيره 2-4 ساعات.
- يستقلب كالمورفين في **الكبد** ويطرح في **البول**.
- يُفضل على المورفين في **تسكين آلام الوضع "الولادة"** (لاختلاف الطرق الاستقلابية بينهما كما أن عمره النصفى أقصر "ساعتين إلى أربع ساعات مقارنة بأربع ساعات إلى ست ساعات في

³³ مضاد تشنج + معاكس كولنجي.

المورفين").

- يمنع مشاركته مع مثبطات MAO خشية حدوث الترفع الحرجي الخبيث.

الميثادون Methadone

- مشتق **مورفيني صناعي**، فعال فمويًا.
- يمكن أن يسبب **اعتماداً فيزيائياً** بشكل مشابه لمورفين، لكن شدته أقل (وهذه من الأشياء التي تميزه عن المورفين).
- يتميز بتأثير مسكن مشابه تقريباً للمورفين ولكنه يختلف عنه:
 - بأن تأثيراته المحدثة **للنشوة Euphoria أقل**، وبالتالي فإمكانية حدوث الاعتماد أقل.
 - نصف عمره الحيوي **أطول**.
- يُمتص بشكل كامل بعد الإعطاء الفموي، كما أنه يستقلب في الكبد ويطرح في البول عن طريق الكلية.

الاستعمالات السريرية للميثادون:

1. تسكين الألم الحاد والمزمن كالمورفين.
2. يُمكن أن يُستعمل في معالجة حالات **التسمم المزمنة** بالمورفينات، حيث يتم الاستفادة من خصائصه المميزة (حيث نعلم أن تأثيراته المحدثة للنشوة والاعتماد أقل من المورفين والمورفينات الأخرى)، أي أنه يستخدم في معالجة وضبط أعراض **متلازمة السحب** عند المرضى المدمنين على المورفين ومشتقاته الأخرى كالهروين.

ملاحظات:

- عند استخدامه الميثادون في علاج وضبط متلازمة السحب فإنه يُعطى بجرعات متناقصة تدريجياً حتى يتمكن المريض من التخلص من الإدمان على المورفين أو الهيروين.
- لكن هنا توجد مشكلة حيث نحتاج للمعالجة إلى مراكز تخصصية بإشراف طبي دقيق.

أوكسيكودون Oxycodone

- مشتق نصف صناعي للمورفين، فعال فموياً.
- توجد مستحضرات تحتوي على الأوكسيكودون ومسكنات أخرى كالأسبرين أو الباراسيتامول (الأسيتامينوفين Acetaminophen) للحصول على تأثير مسكن تآزري بين مسكن محيطي ومسكن مركزي.
- يُستعمل لتسكين الآلام المتوسطة والشديدة.
- يُستقلب في الجسم إلى مركبات أقل فعالية، والتي تطرح بدورها عن طريق الكلية.

المشابهات الضعيفة أو المعتدلة Low Or Moderate Agonists

تضم مركبين يُستعملان على نطاق واسع وخاصةً بالمشاركة مع الباراسيتامول:

الكودائين Codeine

✕ يمتلك الكودائين فعاليتان:

- الفعالية المسكنة الناتجة عن **تحوله الجزئي** إلى مورفين ضمن العضوية.
- التأثير المضاد للسعال Antitussive ناجماً عن Codeine نفسه (حيث يبدي فعالية مضادة للسعال بالجرعات القليلة التي لا تحدث تأثيراً مسكناً).

✕ يكون التأثير المسكن للكودائين **أقل قوة بكثير من المورفين**، لذلك نحن بحاجة إلى جرعات أكبر بكثير من الكودائين للحصول على نفس التأثير المسكن للمورفين (فمثلاً أعطي 60 ملغ على الأقل "وحتى 100 ملغ" من الكودائين بدلاً من أن أعطي 10 ملغ من المورفين للحصول على نفس التأثير المسكن).

✕ يسبب النشوة Euphoria **بشكل أقل** من المورفين.

- فإذاً طالما أن تأثيره المسكن ضعيف وأن تأثيره المحدث للنشوة ضعيف، فإن إمكانية حدوث الاعتماد "في حال استخدامه بالجرعات العادية" أقل بكثير من المورفين.

✕ يُستعمل غالباً بالمشاركة مع الأسيتامينوفين Acetaminophen أو الأسبرين Aspirin (حيث أن هذه المستحضرات منتشرة بكثرة في الأسواق المحلية).

✕ يستعمل في الآلام الخفيفة أو المتوسطة الشدة.

✗ تم استبدال الكودائين في معظم المستحضرات المضادة للسعال بمشتق مورفيني صناعي آخر يسمى الديكستروميثورفان Dextromethorphan، الذي يتميز بأن تأثيره يقتصر على كونه مضاداً للسعال، وأن تأثيراته المورفينية الأخرى تقريباً معدومة لذلك فإن هنالك إمكانية ضئيلة جداً جداً لحدوث سوء الاستعمال Abuse بالجرعات الاعتيادية.

■ ذكر الدكتور أنه كان لدينا في سوريا شراب "دواء مضاد للسعال" يسمى السيموكودئين "يحتوي على الكودائين"، وقد سبب هذا الدواء الإدمان وسوء الاستعمال عند بعض الناس بسبب ثمنه الرخيص وتوافره على الرغم من كون كمية الكودائين بداخله ضئيلة.

البروبوكسيفين Propoxyphene

- مشتق من الميثادون Methadone.
- وهو يتميز **بفعالية مسكنة** بالإضافة إلى **التأثير المضاد للسعال Antitussive**، فهو قريب جداً من الكودائين Codeine.
- يكون التأثير المسكن للبروبوكسيفين **أضعف** من الكودائين (حيث نحتاج إلى ضعف جرعة الكودائين تقريباً للحصول على نفس التأثير المسكن).
- يستعمل غالباً **بالمشاركة** مع الباراسيتامول للحصول على تأثير مسكن أقوى من التأثير المحدث بأحد الدواءين لوحدهما.
- يمتص بشكل جيد جداً بعد **الإعطاء الفموي**.
- يبلغ تركيزه الأعظمي في البلازما بعد حوالي **الساعة** تقريباً.
- يستقلب في **الكبد**.
- يمكن للجرعات السمية "العالية جداً" منه أن تسبب:

- تثبيط تنفسي.
- اختلاجات convulsions.
- هلوسات hallucination.
- تخليط confusion.



المشابهات والمعاكسات المختلطة

البنتازوسين Pentazocine

✕ يعمل البنتازوسين Pentazocine كـ:

▪ مقلّد على المستقبلات k .

▪ معاكس ضعيف على المستقبلات μ و δ .

✕ يستعمل لتسكين الآلام متوسطة الشدة.

✕ يعطى عن طريق الفم أو بالطرق الخلالية، ولاسيما الحقن العضلي والوريدي.

✕ يسبب النشوة Euphoria بشكل أقل من المورفين وبالتالي فإن إمكانية حدوث الاعتماد أقل.

✕ يمكن للجرعات العالية من البنتازوسين أن تسبب:

▪ تثبيط تنفسي Respiratory depression.

▪ ارتفاع الضغط الشرياني.

▪ تسرع قلب Tachycardia.

▪ هلوسات Hallucinations.

✕ يمكن أن تحدث **ظاهرة التحمل والاعتماد** بالاستعمال المتكرر للبنتازوسين وخلال فترات زمنية طويلة نسبياً.

ملاحظة جميلة للاطلاع:

▪ يمكن للبنتازوسين أن يستخدم عند مرضى الخناق الصدري أو مرضى الشريان الإكليلي لأنه يزيد الضغط الجهاز والرئوي فيزيد هذا الأمر من العمل القلبي.



الترامادول Tramadol

✗ هو مسكن ألم مركزي، حيث أنه:

- يرتبط بالمستقبلات المورفينية μ حيث أنه يعمل **كمقلد جزئي** على هذه المستقبلات.
- كما أنه يثبط "بشكل ضعيف" عود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين.

✗ يستعمل لتدبير الآلام المتوسطة والشديدة.

✗ يُعطى عن طريق الفم أو الطرق الخلالية (عضلي أو وريدي).

✗ يكون التثبيط التنفسي المحدث بالترامادول أقل من ذلك المحدث بالمورفين.

✗ يعاكس النالوكسون **جزئياً** التأثير المسكن المحدث بالترامادول أو مستقبله الفعال، وذلك لأن الترامادول يمتلك آليات تأثير أخرى بالإضافة لتأثيراته المقلدة الجزئية على المستقبلات المورفينية.

✗ يمكن للترامادول أن يسبب نوبات اختلاجية Seizures في حالات:

← زيادة الجرعة Overdose.

← المشاركة مع المثبطات الانتقائية لعود التقاط السيروتونين SSRIs.

← مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة³⁴ TCA.

← عند المشاركة مع مثبطات MAO، لأنها تمنع تخرب الكاتيكولامينات (ومنها السيروتونين والنورأدرينالين) في المسافة المشبكية.

ملاحظات:

- يمنع مشاركة الترامادول مع مثبطات MAO.
- تكلم الدكتور عن حالات توافر مستحضرات دوائية في الأسواق المحلية "غالباً ما تكون مهربة" تحتوي على جرعات كبيرة من الترامادول "حوالي الـ 250 إلى 300 ملغ، مع العلم أن الجرعات الاعتيادية من الترامادول هي حوالي الـ 50 إلى 100 ملغ"، وهو ما يخاف جميع دساتير الأدوية في العالم "سواء الأميركية أو الأوروبية"، وهي ذات خطورة بالغة وهناك تنبيهات لعدم استخدامها، وقد ذكر الدكتور أن الأدوية المهربة بعض أصنافها تحمل أحياناً أسماء شركات "ماركات" معينة إلى أنها تكون بمعظمها تقليد "ما في أي كتاب دواء بيحط جرعة الترامادول 250 أو 300 ملغ".

³⁴ لأن تثبيط عود التقاط السيروتونين والنورأدرينالين هو الآلية الرئيسية لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، فعملياً هو نفس تأثير الترامادول.

الجرعات المكافئة من المورفينات

- بدايةً فلنتذكر أنَّ **مفهوم قوة الدواء Potency** يعبر عن الجرعة المطلوبة لإحداث تأثير دوائي معين، وهذه الجرعة تختلف من دواءٍ إلى آخر.
- وبما أنَّ هذه الجرعة تختلف من دواءٍ إلى آخر، فإنَّنا نلجأ لحساب الجرعة المكافئة، أي الجرعة التي تحدث نفس التأثير الدوائي عند الانتقال من دواءٍ إلى آخر (الدواء في حالتنا هو المشتق المورفيني).
- يوضح المثال التالي مفهوم الجرعة المكافئة، حيث افترضنا بدايةً أنَّ جرعة المورفين التي تعادل 30 ملغ بعد إعطائها فمويًا تُحدث تأثيراً مسكناً معيناً ثم انتقلنا لعرض الجرعة المكافئة من كل من البيثيديين والبوبرينورفين "أي الجرعة التي تحدث التأثير المسكن نفسه":

$$30 \text{ mg Morphine (PO)}^{35} = 10 \text{ mg (IM)}$$



$$60 \text{ mg Pethidine (PO)} = 75 \text{ mg (IM)}$$

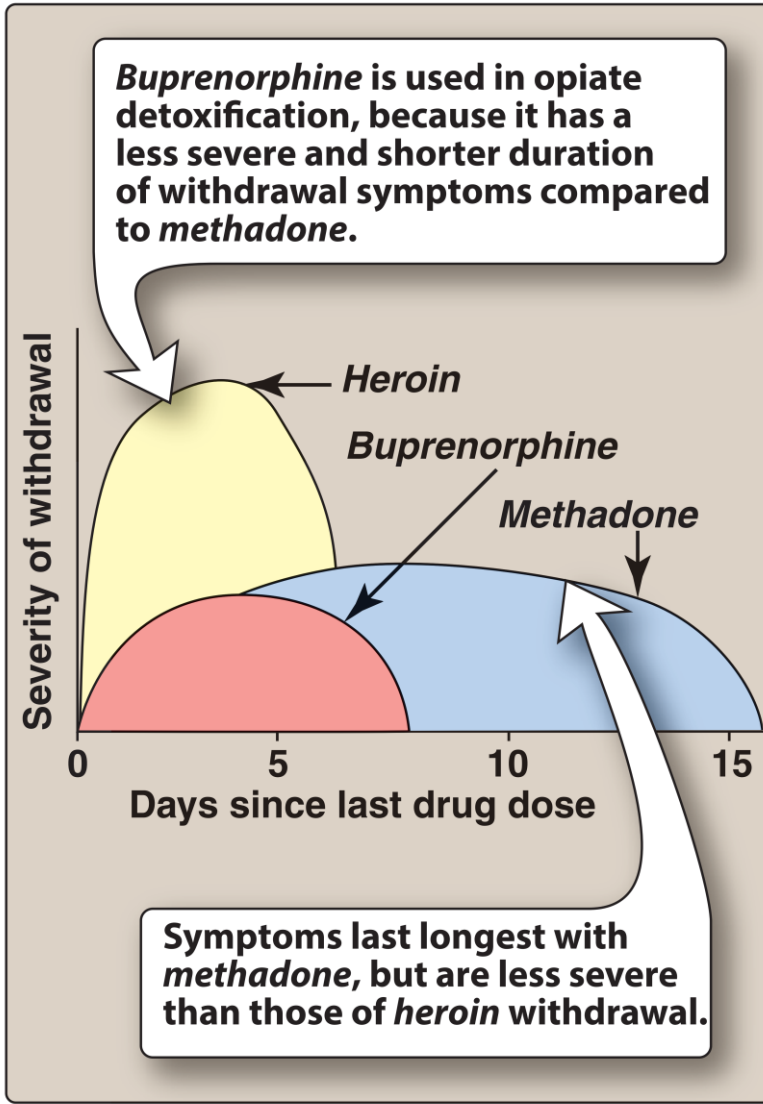


$$0.8 \text{ mg Buprenorphine (sublingual)} = 0.3 \text{ mg (IM)}$$

البوبرينورفين Buprenorphine:

- مشابه جزئي للمورفين، وهو من المركبات التي قد تستعمل من أجل التخلص من الإدمان على المشتقات المورفينية المختلفة وذلك في حالات التسمم المزمن "أي يماثل استعماله استعمال الميثادون، ولكننا هنا لسنا بحاجة إلى مراكز متخصصة حيث يمكن المعالجة في المنزل (يوصف الدواء كأقراص)".

³⁵ إنَّ امتصاص المورفين بعد استخدامه فمويًا يكون بسيطاً وغير منتظم ويخضع لضياغ كبير ولهذا السبب نرى الفارق بين الجرعة بالطريق العضلي والطريق الفموي.



يوضح الشكل جانباً أنّ أعراض السحب تدوم لفترة أطول عند استعمال الميثادون من استعمال البوبرينورفين، ولكنها أقل شدةً من الأعراض المترافقة مع سحب الهيروين، كما نلاحظ أنّ السبب في استعمال البوبرينورفين في إزالة السموم الأفيونية هو أنّه يتمتع بفترة ظهور أعراض أقصر "وبشدة أقل" من الميثادون.

إنّ الجرعة المطلوبة من البيثيدين Pethidine بالطريق العضلي أعلى من المطلوبة عبر الطريق الفموي "وذلك لإحداث نفس التأثير الدوائي"، لأنّ هذا الأمر يتعلق بلامتصاص الدوائي، حيث توجد أحياناً مشاكل تعوق من امتصاص الدواء بعد إعطائه عضلياً.



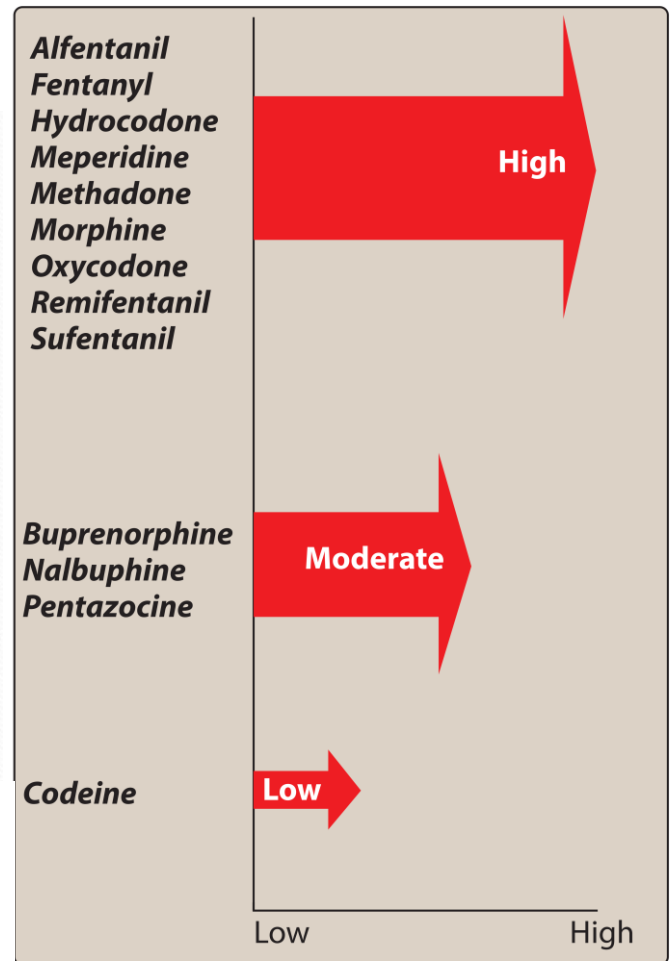
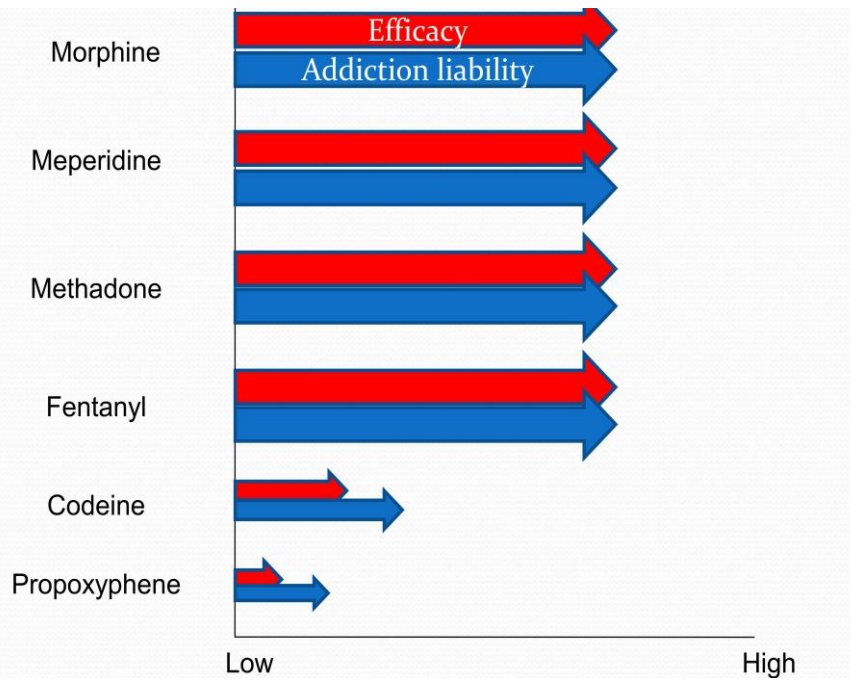
والآن نتقل لعرض جدول لمراجعة أهم الأفكار عن المقلدات المورفينية:

المقلد المورفيني	قوة المسكن مقارنة بالمورفين	إحداث الشفق والاعتماد	التأثير المسكن	المشاركة مع مسكنات أخرى	التثبيط التنفسي	خصائص إضافية
المبريدين	أقل بقليل	-	الآلام الحادة وآلام الوضع	-	مساوي تقريباً	تأثيرات أترابينية مضادة للتشنج + يمنع مشاركته مع مثبطات MAO A
الميثادون	-	الاعتماد الفيزيائي والنشوة أقل	الآلام الحادة والمزمنة	-	-	علاج حالات التسمم المزمنة بالمورفينات + نصف عمره أطول من المورفين
أوكسيكودون	-	-	آلام متوسطة وشديدة	الأسبرين أو الباراسيتامول	-	
كودائين	أقل بكثير	أقل	آلام ضعيفة لمتوسطة الشدة	غالباً مع الأسبرين أو باراسيتامول	-	فعالية مضادة للسعال
بروبوكسيفين	أضعف (نحتاج ضعف الجرعة)	-	-	غالباً مع باراسيتامول	-	فعالية مضادة للسعال

مشابهات قوية

مشابهات متوسطة القوة

-	-	-	آلام متوسطة الشدة	نشوة واعتماد أقل (ولكن يحدث الاعتماد والتحمل بالاستعمال المتكرر)	-	بنزازوسين	مشابهات مختلطة
يمنع مشاركته مع مثبطات MAO II	تثبيط تنفسي أقل	-	آلام متوسطة وشديدة	-	-	ترامادول	مسكنات مركزية



الصورة أعلاه عرضها الدكتور، وهي تقارن بين المورفينات من حيث الفعالية المسكنة للألم والفعالية المحدثة للنشوة (احتمالية حدوث الإدمان)، حيث نلاحظ وجود تناسب بين الأمرين فكلما زاد تسكين الألم زادت إمكانية حدوث النشوة والسرور "أي تزيد إمكانية حدوث الاعتماد النفسي والفيزيائي" (يعني كل ما كان المسكن أقوى كلما ما كان يسبب إدمان أكثر).

المعاكسات المورفينية Antagonists

- ❖ هي أدوية تعمل على معاكسة تأثيرات المورفين **بشكل تنافسي**، وذلك عن طريق الارتباط بمستقبلاته النوعية، فهي تقوم بمنع ارتباط المورفين "أو مشابهاه" على هذه المستقبلات.
- ❖ ترتبط المعاكسات المورفينية **"بألفة عالية"** بالمستقبلات المورفينية.
- ❖ إن إعطاء المعاكسات المورفينية لا يسبب تأثيرات ملحوظة عند **الأشخاص الطبيعيين**؛ فهو مثل أي معاكس تنافسي "أي أنه يرتبط بشكل منفعل على المستقبلات فقط، دون أن يقوم بأي تأثير (إلا في حال وجود المورفين أو أحد مشتقاته)".
- ❖ أما **في حال وجود المورفين أو أحد مشتقاته** فإن إعطاء المعاكسات المورفينية يقوم بإزاحة المورفين عن مواقع ارتباطه على هذه المستقبلات (أو أنه يمنع ارتباط المورفين بالمستقبلات)، فهو يلغي تأثيرات المورفين.

- إن الخطر الأساسي "كما ذكرنا سابقاً" للمورفين هو التثبيط التنفسي ووقف التنفس (ومن ثم موت المريض)، لذلك فعندما نقوم بإعطاء المعاكسات المورفينية فإننا نعكس التأثيرات السلبية "غير المرغوبة" للمورفين أو مشتقاته (أي أننا لا نعكس التأثيرات الإيجابية).
- أي أننا هنا لا نعكس تأثيرات المورفين المسكنة للألم وإنما نعكس التثبيط التنفسي والاعتماد المحدث بالمورفين.

- ❖ من الممكن أن تكون التأثيرات السلبية للمورفينات متعلقة بالجرعة "أي استخدام المورفين (أو أحد مشتقاته) بجرعات كبيرة" فنكون أمام حالة **تسمم حاد بالمورفينات**، فلنجاأ سريريا إلى إعطاء النالوكسون وريدياً لأنه أحد المعاكسات المورفينية ذات التأثير السريع جداً.
- ❖ كما تستعمل المعاكسات المورفينية سريريا عند المرضى المدمنين على المورفينات "أي حالات **التسمم المزمن**"، حيث تقوم هذه الأدوية بمعاكسة تأثيرات المشابهات المورفينية "كالهيروين"، وتعطى المعاكسات المورفينية في هذه الحالة عن طريق الفم أو من خلال الطرق الخلالية غير الوريدية كالطريق العضلي مثلاً.
- ❖ تشمل المعاكسات المورفينية ثلاثة مركبات واسع الانتشار:
 - **النالوكسون Naloxone**: وهو المركب الأشيع الذي يعطى وريدياً، ويستعمل في التسممات الحادة "لأن تأثيره سريع ومدة تأثيره قصيرة".
 - **النالتريكسون Naltrexone**: فعال بالطريق الفموي، ويستعمل في التسمم المزمن.

▪ **النالميفين Nalmefene**: يعطى فقط بالطرق الخلالية، ويستعمل في التسمم المزمن.

Naloxone

- ✓ يستعمل النالوكسون لمعاكسة التثبيط التنفسي والسبات المحدثين بالجرعات الزائدة من المورفينات "أي حالات التسمم الحاد"، حيث يزيح بسرعة المشتقات المورفينية عن مواقع ارتباطها على المستقبلات النوعية.
- ✓ يظهر التأثير السابق خلال 30 ثانية من الحقن الوريدي للنالوكسون.
- ✓ يعطى عادة بمقدار 0.4 ملغ.
- ✓ يتميز بنصف عمر حيوي قصير "أي مدة تأثيره" (60-100 دقيقة)، لذلك يمكن أن يحدث النكس (عودة التثبيط التنفسي) عند بعض المرضى لذلك نقوم بإعطائه مرة أخرى.

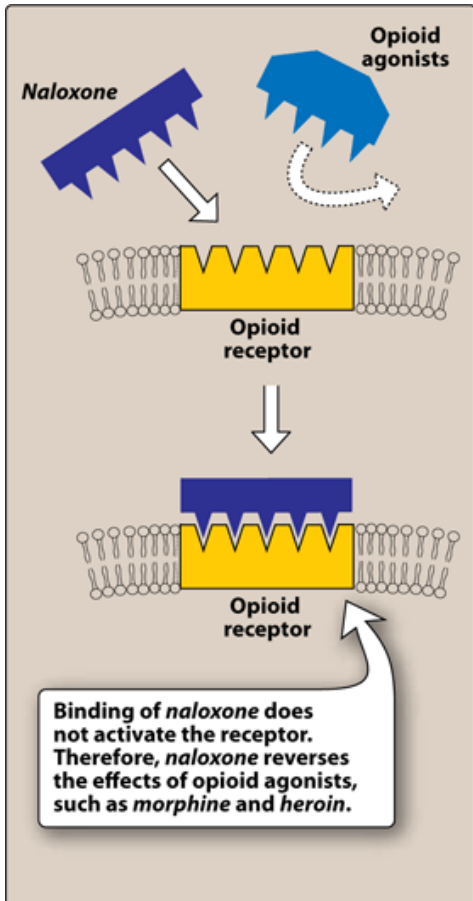
إن مدة تأثير المورفين ومشتقاته تكون أطول من مدة تأثير النالوكسون وعند انتهاء مدة تأثير النالوكسون تعود المورفينات للارتباط مرة أخرى بالمستقبلات ويحدث النكس.

✓ يحصر النالوكسون المستقبلات المورفينية (μ , K , δ) بشكل تنافسي.

آلية تأثير النالوكسون Naloxone:

يمتلك آليتين ليمارس تأثيره على المستقبلات المورفينية:
 ← فهو إما أن يرتبط مع مستقبلات المورفين فيأتي المشتق المورفيني ليجد المستقبل مشغول بالنالوكسون.

← أو يقوم بازاحة المورفين (أو أحد مشتقاته) عن مستقبلاته وإلغاء تأثيراته النوعية، وذلك في حال كان المشتق المورفيني مرتبط مع المستقبل، ولكن لابد أن نعطي النالوكسون بكمية كافية (لأنه **حاصر تنافسي**).



فيديو الكابلان لهذه المحاضرة:

Pharm01_Raymon_Sec04_Ch05a_OpioidAn
algesics

دوٓن ملاحظآک:

[illegible]



RBCs

إلى هنا نصل إلى ختام محاضرتنا لهذا اليوم نأمل أن
نكون قد أوصلنا المعلومات بالطريقة المثلى..



الأدوية المضادة للفطور

د. سفير حبيب

29/04/2018

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم *

نبدأ معكم أصدقاءنا بموضوع جديد بمادة علم الأدوية، وسنتحدث فيه الأدوية المضادة للفطور، حيث سنتناول هذه الأدوية حسب آليات التأثير المختلفة لهذه الأدوية على الفطور. على أمل أن نتمكن من إيصال المعلومة لكم بأفضل صورة...

الفهرس

الصفحة	العنوان
2	الأخماج الفطرية
4	تصنيف الأدوية المضادة للفطور
7	الأمفوتريسين B
10	الفلوسيتوزين
12	الأزولات
19	الإيكينوكانديينات
20	معالجة الأخماج الفطرية الجلدية
25	over view

نوه الدكتور أن ما يهّمه في هذه المحاضرة: الآلية الدوائية، التأثيرات الجانبية النوعية، مكان الاستقلاب والإطراح، الاستعمالات السريرية.

كل اسم بالإنجليزي ومعه إشارة (*) هو الاسم التجاري للدواء وهو للاطلاع...

الأخماج الفطرية

مقدمة

■ **الفُطَّارَات Mycoses:** هي الأمراض الخمجية التي تُحدثها الفطور وهي غالباً أمراض مزمنة، وتُعتبر من أكثر الأخماج انتشاراً في العالم.

■ في الولايات المتحدة، تشتكي 50٪ من النساء بعمر 25 سنة من التهاب الفرج والمهبل بالمبيضات Vulvovaginal Candidosis، حيث تكون المبيضات البيض (C. Albicans¹) مسؤولةً عن معظم هذه الأخماج.

■ تتطور الفُطَّارَات بسبب:

- **نقص الحواجز الميكانيكية:** نتيجة الجراحات الكبرى، الحروق...
- **نقص المناعة:** بسبب الإيدز AIDS، العلاج الكيميائي، زرع الأعضاء.
- **تهاجم الفطور غالباً الجلد والأغشية المخاطية** لكنّها يمكن أن تصيب أيضاً الأعضاء الداخلية.
- قد تكون الفُطَّارَات التي تصيب الأعضاء الداخلية صعبة العلاج وأحياناً مهددة للحياة (خصوصاً عند مضعفي المناعة).



- **ازداد حدوث الأخماج الفطرية في العقود الأخيرة لأسباب متعددة منها:**
 - الاستخدام المتزايد لمثبطات المناعة (زيادة عمليات زرع الأعضاء).
 - الإيدز AIDS.
 - داء السكري Diabetes.
 - المعالجة الكيميائية للأورام Chemotherapy.
 - المعالجة بالستيروئيدات القشرية Corticosteroids.
 - الصّادات واسعة الطيف (القضاء على الفلورا المعوية والسماح بنمو شديد للفطور).
 - يكون داء المبيضات Candidosis شائعاً أثناء الحمل².

تعتمد معالجة الأخماج الفطرية على استعمال الأدوية المضادة للفطور واحترام القواعد الصحية والقضاء على منابع الأخماج.

¹ Candida Albicans

² تكون الإصابة الفطرية شائعة عند الحوامل بسبب وجود تغيرات فيزيولوجية في جسمها ونقص المناعة بشكل عام.

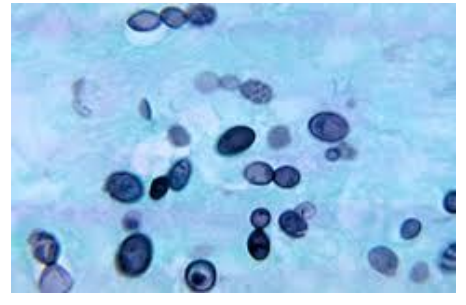
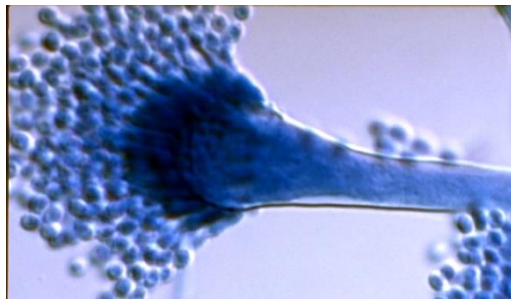
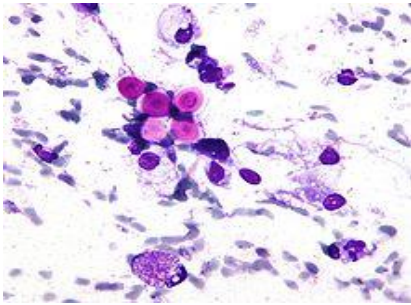
الفطور الممرضة Fungal Pathogens

❖ تُشكّل **المبيضّات البيض** (C. Albicans) **السبب الأول** للأخماج الفطرية.

❖ والمبيضّات البيض مكوّن طبيعي في الفلورا المعديّة المعوية (توجد عند 50-80% من الأشخاص السليمين)، وتصبح ممرضة في شروط خاصة.

❖ **من الفطور الممرضة المهمة سريريا نذكر أيضاً:**

❑ النوسجيات Histoplasma ❑ الرشاشيات Aspergillus ❑ المستخفيات Cryptococcus



❖ تكون **الفطرات الجهازية³ شائعة** عند مرضى الأيدز والسرطان والمرضى المعالجين بمثبطات المناعة أو الصادات واسعة الطيف.

❖ إنّ الفطرات الجهازية هي **السبب الأول للوفاة** عند مرضى السرطان أو المرضى الخاضعين لعمليات زرع الأعضاء.

يمكن للفطور أن تصيب أيضاً مناطق أخرى من الجسم (بشكل عام الطيات والمناطق الرطبة):

A. سعفة القدم⁴ Tinea Pedis (قدم الرياضيين Athletes Foot).

B. سعفة الأرفاغ (الناحية الإربية) T. Cruris (Inguinalis).

C. سعفة الرأس (الفروة) T. Capitis (Scalp).

D. سعفة اللحية T. Barbae.

E. الفطار الظفري Onychomycosis.



سعفة القدم

الفطار الظفري



³ التي تصيب الأعضاء الداخلية.

⁴ آفة جلدية محدّدة الحواف، لها أحجام مختلفة، سببها فطري.

تصنيف الأدوية المضادة للفطور

تُصنّف الأدوية المضادة للفطور وفقاً لـ:

- البنية الكيميائية.
- موقع التأثير.
- آلية التأثير.

تتميّز الفطور بجدار خلوي صلب يتكون بشكل رئيسي من الكيتين Chitin وهو معقد جزيئي

مكون من (N-أسيتيل غلوكوز أمين) N-Acetyl glucosamine.

يحتوي غشاء الخلية الفطرية على الإيرغوستيرول Ergosterol⁵ وليس الكوليستيرول الموجود

في الغشاء الخلوي عند الثدييات، لذلك أغلب الأدوية المضادة للفطور تعتمد على تشبيط

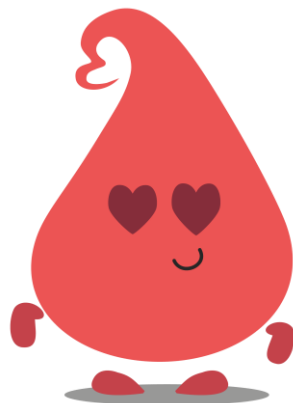
الإيرغوستيرول في هذه الأغشية.

إنّ الأخماج الفطرية مقاومة عموماً للصادات الحيوية وبالعكس فالجراثيم مقاومة للأدوية

المستخدمة في علاج الفطارات.

تضم الأدوية المضادة للفطور المجموعات التالية:

- الأدوية التي تتلف الغشاء البلاسمي الفطري: (Amphotericin B - Nystatine).
- الأدوية المثبطة لاصطناع الـ Ergosterol: (Terbinafine - Imidazoles - Triazoles).
- الأدوية المثبطة لاصطناع الحموض النووية: (Flucytosine).
- الأدوية التي تتداخل في تشكل النبيبات الدقيقة والانقسام الخلوي: حيث تتداخل بتشكيل المغزل الانقسامي (Griseofulvine).
- إضافة: هناك صنف جديد من الأدوية، تدعى الأيكنوكاندات Echinocandins تعمل على تشبيط اصطناع (1,3β-Glucan).



⁵ الإيرغوستيرول: هو أحد أنواع السيترولولات

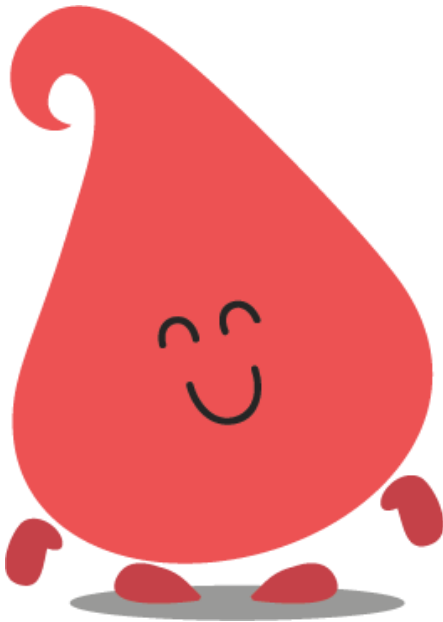
(ويدعى بالسيترول النباتي)، ويقابله الكوليستيرول

(السيترول الحيواني).

قصة للحفظ:

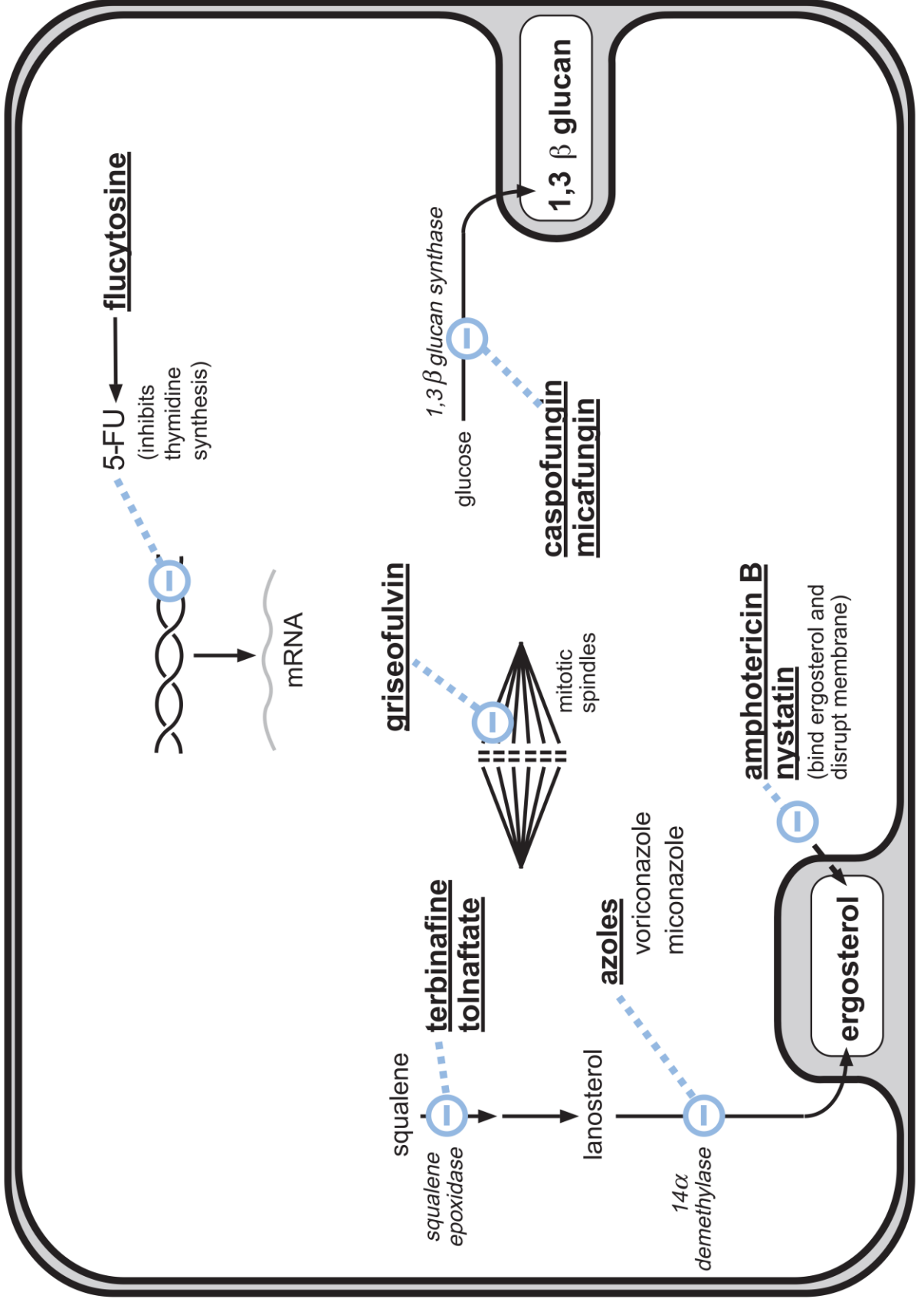
- كان في بنت اسما غريز اشترت سيارة فوكس فاغن وبيت، السيارة طلع مضروب أنبوب الغاز تبعها.
- قام لأنو أنبوب الغاز مضروب فصار الحمض يشرب من السيارة قام دغري غريس طارات لعند ستا.
- زارتها بيتا الجديد رفيقتا تريسا يلي عمرا ست وستين وأنفا لتريسا كانت عاملتو عملية تجميل ولافتو بغشاء.
- وبعدا غريز كان بدا تروح عند ستا لتشوف عماد ويزبلا الأورغ والتريا ولحتى توصل صارت تترجا كل زول (واحد) بلطريق يصلحها أنبوب سيارتا قام طلع التوربين تبع سيارتها المضروب مو الأنبوب.
- وبعد ماصلحتا قررت ترفه عن حالا و تشتري كاندبي قليلة السكر.

الترجمة:



- غريز - فوكس فاغن: غريسيوفولفين.
- انبوب: تشكّل النبيبات الدقيقة.
- الحمض: هوي الحمض النووي.
- طارات لعند ستا: فلوسيتوزين.
- ست وستين: نيستاتين.
- انفا لتريسا: امفوتيرسين B.
- غشاء: هي الادوية بتتلف الغشاء البلازمي الفطري.
- الاورغ: الادوية يلي بتثبط الارغوستيرول.
- عماد: ايميدازول.
- التريا: تريازول.
- توربين: تيرينافين.
- زول: لتتذكر النهاية زول.
- كاندبي: اليكينوكاندات... قليل السكر: يعني بثبط اصطناع 3،1 بيتا غلوكان.

صورة تختصر أهم الأدوية المضادة للفطور وآلية عملها، يرجى الرجوع إلى هذه الصورة عند دراسة آلية عمل كل زمرة دوائية على حدة...

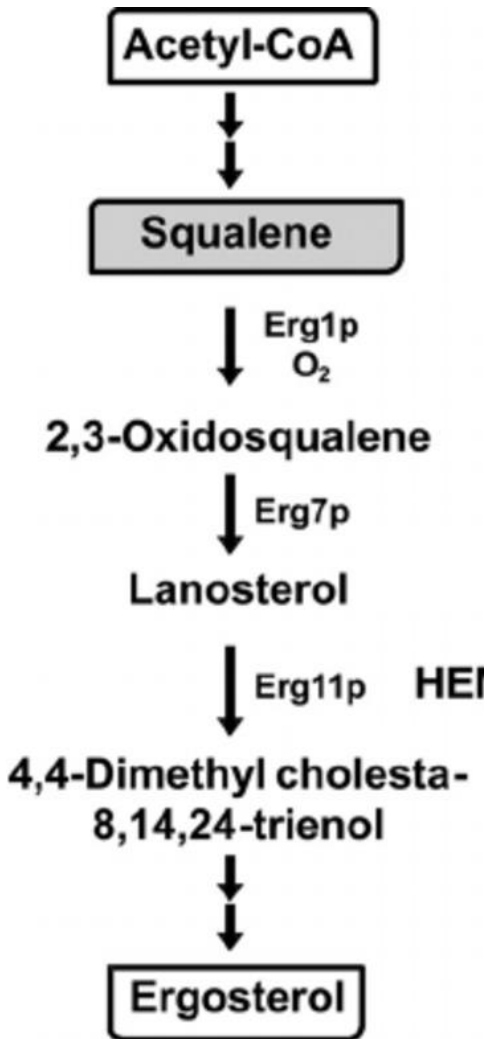


آلية تأثير الأدوية المضادة للفطور على الإيرغوستيرول:

الإرغوستيرول Ergosterol: مركب شبيه بالكوليستيرول

يشكل مكوناً رئيسياً في غشاء الخلية الفطرية.

حيث يتحول السكوالين إلى اللانوسترول ومن ثم يتحول إلى الإرغوستيرول بسلسلة من التفاعلات وبتدخل عدد من الإنزيمات..



Squalene Epoxidase: يقوم بتحويل السكوالين إلى اللانوسترول.

Lanosterol Demethylase: يقوم بتحويل اللانوسترول إلى الأرغوستيرول

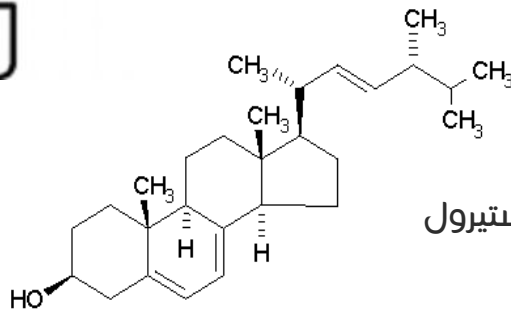
تعتمد آلية التأثير على:

- الارتباط بالـ Ergosterol **وحصر وظائفه.**
- تثبيط اصطناع الـ Ergosterol عن طريق تثبيط إنزيم

Squalene Epoxidase.

- تثبيط اصطناع الـ Ergosterol عن طريق تثبيط إنزيم

Lanosterol Demethylase



الصيغة الكيميائية للإرغوستيرول

تُصنّف أدوية الأخماج الفطرية الجهازية إلى المجموعات الخمسة الآتية:

- 1) الأمفوتريسين ب Amphotericin B.
- 2) الفلوسيتوزين Flucytosine.
- 3) الإيميدازولات Imidazoles (Ketoconazole).
- 4) التريازولات Triazoles (Fluconazole, Itraconazole).
- 5) الإيكنوكانديينات Echinocandins (Caspofungine).

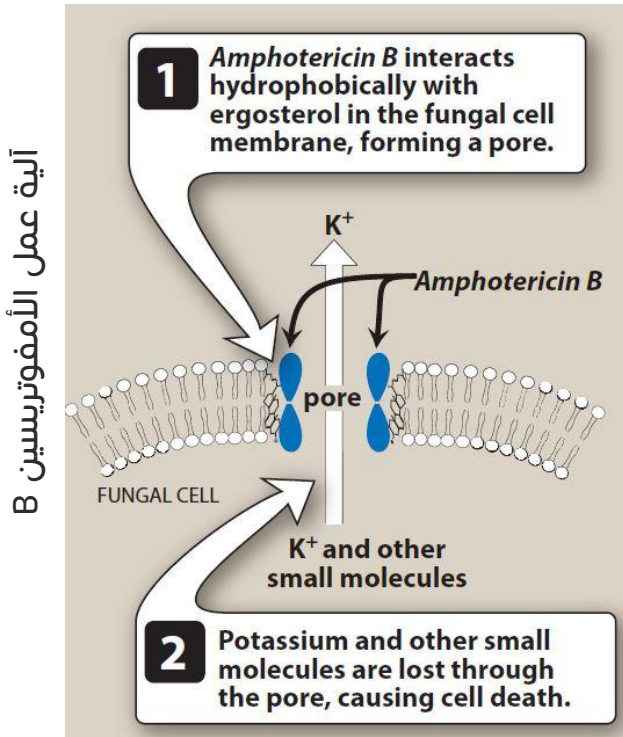
والآن سنتحدث عن كل من هذه الأدوية التي تؤثر على الأخماج الفطرية الجهازية بشيء من التفصيل...

أولاً: الأمفوتريسين B (Fungizone*)

❁ مضاد حيوي ماكروليدي⁶، وهو **الدواء المختار** في معالجة الأخماج الفطرية الجهازية **المهددة للحياة**، وهو يُستخرج من أحد الفطور الطبيعية. ❁ مع أنه من المضادات الحيوية فهو يؤثر على الأخماج الفطرية بشكل استثنائي. ❁ يُستخدم أحياناً بالمشاركة مع الفلوسيتوزين Flucytosine (التآزر الدوائي)، مما يسمح بخفض مستويات Amphotericin B في الدم.

- ❁ يُستعمل الأمفوتريسين B بالمشاركة مع الفلوسيتوزين بشكل خاص في حالة التهاب السحايا.
- ❁ حيث يكون عبور الأمفوتريسين B للحاجز الدماغي الدموي BBB ضعيفاً، بينما يكون عبور الفلوسيتوزين بتركيز جيدة.
- ❁ وهذا يؤدي إلى خفض جرعة الأمفوتريسين B المستخدمة لعلاج التهابات السحايا.

❁ يتصف Amphotericin B بأنه **قاتل للفطور** أو **مُثَبِّط لها** وذلك حسب تركيز الدواء ونوع الفطر.



آلية عمله

- ❁ يتداخل مع الإيرغوستيرول Ergosterol الموجود في غشاء الفطور الحساسة حيث تتشكل **مسامات وأقنية** نفوذة للشوارد مما يؤدي إلى **خروج شوارد البوتاسيوم** K^+ وبالتالي موت الخلية (لاحظ الصورة المجاورة).
- ❁ إن ارتباط Amphotericin مع الإيرغوستيرول Ergosterol يكون بشكل اصطفائي دون أن يؤثر على الكوليستيرول (**تأثير نوعي**).

⁶ الماكروليدات: مركبات كيميائية تحتوي على حلقة اللاكتون، مثال عليها: الكلاريثرومايسين والأزيترومايسين.

يشمل طيف تأثيره الفطور التي تكون جدرها غنية بالـ Ergosterol:



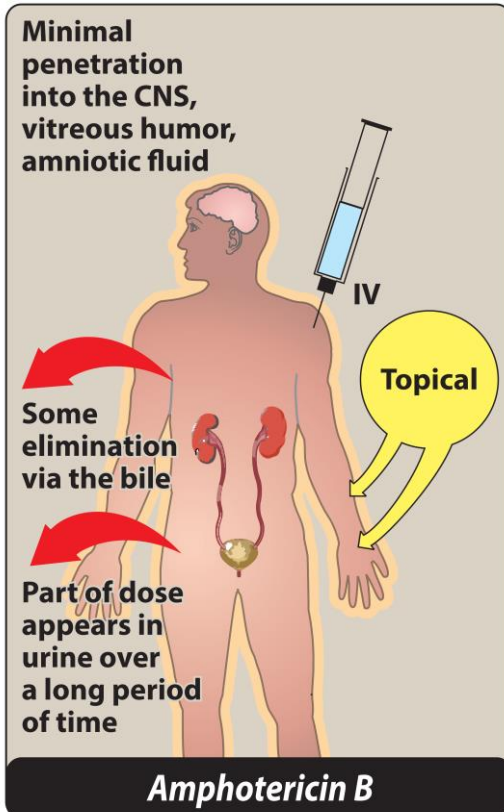
- 1) المبيضات البيض C. Albicans.
- 2) النوسجيات المغمدة Histoplasma Capsulatum.
- 3) الفطور البرعمية Blastomyces.
- 4) المستخفيات المستحدثة Cryptococcus Neoformans.
- 5) الفطور الكروانية Coccidioides.
- 6) سلالات عديدة من الرشاشيات Aspergillus.
- 7) كما يُستعمل في علاج أخماج الأوالي كالليشمانيا.

تكون المقاومة تجاه Amphotericine B قليلة وتترافق مع نقص كمية الإيرغوستيرول Ergosterol في الغشاء البلاسمي الفطري.

طرق الإعطاء

يُمتص **بشكل ضئيل** من خلال جهاز الهضم، لذلك يُعطى:

- إما **بالحقن الوريدي البطيء**: خلال 10 - 6 ساعات بمقدار 1 - 0.7 ملغ/كغ/اليوم، وهو لا ينحل في الماء (محلول سكري 5%).
- أو **عن طريق الفم** للحصول على تأثير موضعي⁷ أو بالتطبيق على الجلد.



ينتشر هذا الدواء بشكل جيد في السوائل الالتهابية (الجنب، البريتوان، السائل الزليلي، الخلط المائي والخلط الزجاجي) في حين يكون انتشاره ضعيفاً في السحايا⁸ (2-4%).

يتميز الأمفوتريسين Amphotericin B **بمشعر**

علاجي منخفض (أي هامش أمانه منخفض).

لذلك نبدأ التسريب الوريدي بجرعة تجريبية صغيرة لدراسة تحمل الدواء، والتأكد من عدم ظهور ارتكاسات تحسسية.

طرق إعطاء وإطراح

الأمفوتريسين B

⁷ كعلاج الفطور الموجودة ضمن التجويف الفموي.

⁸ لذلك نعطيه بالمشاركة مع الفلوسيتوزين كما ذكرنا سابقاً.

بالرغم من أن هامش أمانه منخفض إلا أنه كما رأينا يُستعمل في معظم الأحمال، لأنه أفضل الموجود.⁹

بعض التأثيرات غير المرغوبة لـ Amphotericin B

- يمكن للحقن الوريدي أن يترافق مع حمى وعرواءات¹⁰.
- وقد تحدث ارتكاسات تحسسية Allergic Reaction.
- كما يمكن أن يسبب:
 - هبوط ضغط شرياني.
 - فقر دم سوي الحجم سوي الصباغ.
 - نقص بوتاسيوم الدم.
 - التهاب وريد خثري Thrombophlebitis.
- يتم إطراره في الكلية، لذلك يجب تعديل الجرعة في حال وجود اضطراب في الوظيفة الكلوية.

أمفوتريسين B الليبوزومي Liposomal Amphotericin B

(Ambisome*)

- وهو شكل خاص من الأمفوتريسين Amphotericin B.
- تم الحصول على هذا الدواء عن طريق إدخال الأمفوتريسين Amphotericin B ضمن غشاء الجسيمات الشحمية Liposomes الأمر الذي يسمح:



- زيادة الانتشار النسيجي.
- إنقاص السمية الكلوية.

يُستعمل في:

- الفطارات الجهازية و/أو العميقة المحدثه بالرشاشيات أو المبيضات في حال القصور الكلوي الموجود مسبقاً أو الناجم عن استعمال الأمفوتريسين Amphotericin B الحر.
- الليشمانيا الحشوية.

مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، التحسس للأمفوتريسين.

التأثيرات الجانبية مشابهة للأمفوتريسين Amphotericin B الحر.



⁹ الأفضل الذي يجمع بين الفعالية والسلامة، حيث أنه يوجد أدوية ذات سلامة أكبر

لكن فعاليتها تكون أقل.

¹⁰ العرواءات: الرجفان أثناء الحرارة العالية (يعني البردية).

ثانياً: الفلوسيتوزين Flucytosine (Ancotil*)

- ♣ مشابه كيميائي للأسس البيريميديّة، يُرمز له (5-FU).
- ♣ يُثَبِّط اصطناع الـ DNA الفطري عن طريق تثبيط تركيب حمض التيميدين Thymidylic Acid بشكل غير اصطفائي.
- ♣ يُستعمل غالباً بالمشاركة مع Amphotericin B (لإبطاء ظهور المقاومة تجاه تأثيرات الفلوسيتوزين Flucytosine) في الأخماج الفطرية الجهازية والتهاب السحايا:
 - (1) بالمبيضات البيض C. Albicans.
 - (2) المستخفيات المستحدثة Cryptococcus Neoformans.
- ♣ يتميز بأنه موقف لنمو الفطور Fungistatic ويمكن مشاركته مع اليتراكونازول Itraconazole في معالجة الفطار البرعمي Blastomycosis.

حرائكه الفارماكولوجية



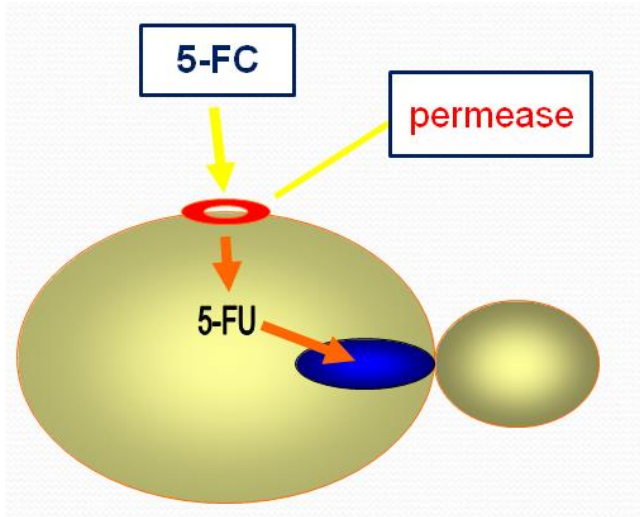
- ✦ يُعطى الفلوسيتوزين عن طريق الفم (التوافر الحيوي 90 %) أو بالتسريب الوريدي.
- ✦ ينتشر بشكل جيد في مختلف الأنسجة بما فيها السائل الدماغي الشوكي.
- ✦ يُطرح مع مستقبلاته عن طريق الكلية.



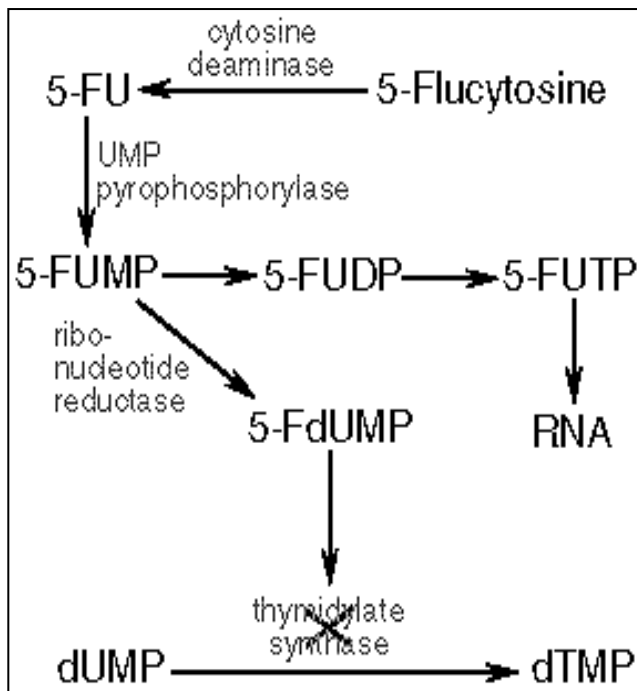
آلية عمل الفلوسيتوزين

يقوم الفلوسيتوزين بتثبيط اصطناع الـ DNA الفطري بالآلية الآتية:

1. حيث يدخل إلى داخل الخلية عن طريق إنزيم البريمياز النوعي Permease.
2. يتحول داخل الخلية إلى 5-فلورو يوراسيل (5-FU) ومن ثم يتحول إلى 5-فلورو يوريدين أحادي الفوسفات (5-FUMP).
3. يتحول (5-FUMP) إلى 5-فلوروديزوكسي يوريدين أحادي الفوسفات (5-FdUMP).
4. يقوم (5-FdUMP) بمنع تحول الديزوكسي يوريدين أحادي الفوسفات (dUMP) إلى ديزوكسي تيميدين أحادي الفوسفات (dTMP).



لاحظ أن دخول الفلوسيتوزين إلى داخل الخلية يتم عن طريق إنزيم البريمياز..



صورة توضح آلية تأثير الفلوسيتوزين.. تابع مع الشرح في الأعلى..



الاستعمالات والتأثيرات غير المرغوبة

استعماله لوحده محدود جداً بسبب:

- السّمية النخاعية.
- الظهور السريع لسلاسل مقاومة.
- فعاليته أقل من الأمفوتريسين B .Amphotericin

التأثيرات غير المرغوبة:

- هضمية:** غثيان، إقياء، إسهال، التهاب أمعاء وقولون شديد في حالات نادرة.
- دموية:** فقر دم، نقص الكريات البيض، نقص الصفائح، تثبيط نقي العظم مع نقص شامل لعناصر الدم في حالات نادرة.
- اضطراب عكوس في وظيفة الكبد:** ارتفاع في إنزيمات الترانس أميناز ALT و AST والفوسفاتاز القلوية ALP.

والآن ننتقل إلى مجموعة أخرى من مضادات الفطور، وهي مجموعة الأزولات..

ثالثاً: الأزولات Azoles

تضم الأزولات مجموعتين من المركبات هي:

مشتقات الإيميدازول Imidazoles:

1. الكيتوكونازول Ketoconazole (الكيتوديرم* Ketoderm).
2. الميكونازول Miconazole (الداكتارين* Daktarin).
3. الكلوريتيمازول Clotrimazole (التريمستين* Trimysten).

مشتقات التريازول Triazole:

1. الفلوكونازول Fluconazole (التريفلوكان* Triflucan).
2. الإيتراكونازول Itraconazole (الاسبورانوكس* Sporanox).
3. الفوريكوناازول Voriconazole (Vfend*).
4. البوزاكونازول Posaconazole (النوكسافيل* Noxafil).

تذكر أن آلية عمل الآزولات تتم عن طريق تثبيط أنزيم ال-Lanosterol Demethylase. أي تثبيط اصطناع الإرغوستيرول.

للحفظ: (مشتقات الإيميديازول)

- بعد ما جابت البنت التريا جاعت قام طارت بأفكارها مثل كونان وصارت تسأل حالها ياترا في أطيب من الفريكة من عند بوز الجدي.
- التريا يعني هدول مشتقات التريازول
- طارت مثل كونان: فلوكونازول
- ياترا: الاليتراكونازول
- فريكة: الفوريكونازول
- بوز الجدي: البوزاكونازول

للحفظ: (مشتقات الرتيازول)

- يلي بيسمع كلمة ايمي و بينزل بيشتري كلور لتيما رح تجبلو ميكى ماوس كيوت.
- ايمي يعني مشتقات الاليميدازول
- كلور لتيما: كلورتيمازول
- ميكى: ميكونازول
- كيوت: كيتوكونازول



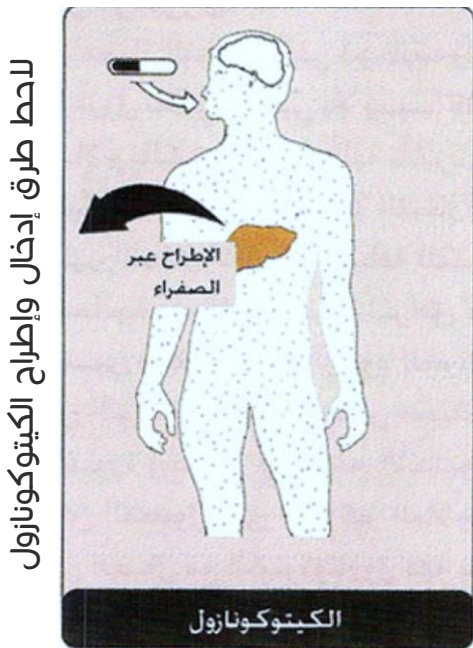
مشتقات الإيميدازول Imidazoles

الكيتوكونازول Ketoconazole

- يُثَبِّط اصطناع الأرغوستيرول عن طريق تثبيط أنزيم Lanosterol Demethylase.
- ينتمي أنزيم Lanosterol Demethylase إلى جملة السيتوكروم P450 وهو شبيه بالـ Lanosterol Demethylase البشري وبقية السيتوكرومات P450.
- تأثيره غير اصطفائي¹¹ حيث يُثَبِّط تركيب الستيروئيدات القلبية والكظرية مؤدياً إلى نقص إنتاج التستوستيرون والكورتيزول، كما يُثَبِّط جملة السيتوكروم.
- يتميز بطيف تأثير واسع (النوسجيات Histoplasma، الفطور البرعمية Blastomyces، الفطور الكروانية Coccidioides، المبيضات Candida) لكنه لا يؤثر على الرشاشيات Aspergillus.
- تظهر المقاومة بسرعة خاصة مع المعالجة طويلة الأمد.
- يتم استبداله غالباً بالايتراكونازول Itraconazole الذي يتميز بـ:
 - فعالية أكبر.
 - طيف تأثيره أوسع.
 - تأثيراته الجانبية أقل.
- لكن يبقى كخيار ثانٍ رخيص الثمن.

حرائكه الفارماكولوجية:

- ♣ يُعطى عن طريق الفم (200-800 ملغ).
- ♣ يتحسن امتصاصه في حال كان PH حامضياً (أي مع عصير الفواكه، الكولا) أو بعد إعطاء وجبة غنية بالدهن.
- ♣ يرتبط بشكل كبير ببروتينات البلازما، ويدخل إلى السائل الدماغي الشوكي.
- ♣ يُستقلب في الكبد ويُطرح بشكل رئيسي في الصفراء.



¹¹ لذلك أصبح استعماله محدوداً جداً.

التأثيرات الجانبية:

- ♥ **سمية كبدية:** ارتفاع الترانس أميناز ALT و AST، والتهاب كبد مناعي تحسسي (نادر).
- ♥ **هضمية:** نقص شهية، غثيان، إقياء.
- ♥ **هرمونية:** تشدي، نقص الرغبة الجنسية Libido، عجز جنسي، اضطرابات الطمث.

التداخلات الدوائية¹² للكيتوكونازول Ketoconazole:

- ♥ تثبط الأزولات Azoles جملة السيتوكروم P450 في الكبد وتعديل استقلاب الأدوية الأخرى.
- (1) **يزيد الكيتوكونازول Ketoconazole التراكيز البلاسمية لبعض الأدوية** عن طريق تثبيط جملة السيتوكروم P450 مثل:

- السيكلوسبورين Cyclosporine مثبط مناعة.
- الفنتوين Phenytoin مضاد صرع.
- الوارفارين Warfarin مميع دم.
- التلبوتاميد Tolbutamide خافض لسكر الدم.

- (2) يستطيع الريفامبين Rifampicin والإيزونيازيد Isoniazid أن **يُنقصا التراكيز البلاسمية** **للكيتوكونازول Ketoconazole** عن طريق تحفيز جملة السيتوكروم P450.

- (3) **يُنقص امتصاص الكيتوكونازول Ketoconazole** عند مشاركته مع الأدوية التي تُنقص حموضة المعدة.



- (4) يجب **عدم مشاركة الكيتوكونازول Ketoconazole مع** **الأمفوتريسين Amphotericin B** لأنّ نقص الأروغوستيرول يضعف التأثير القاتل للـ Amphotericin B.



¹² لم يتحدث عنها الدكتور ولكنه طالب بها وقال أنها مهمة..

مشتقات التريازول

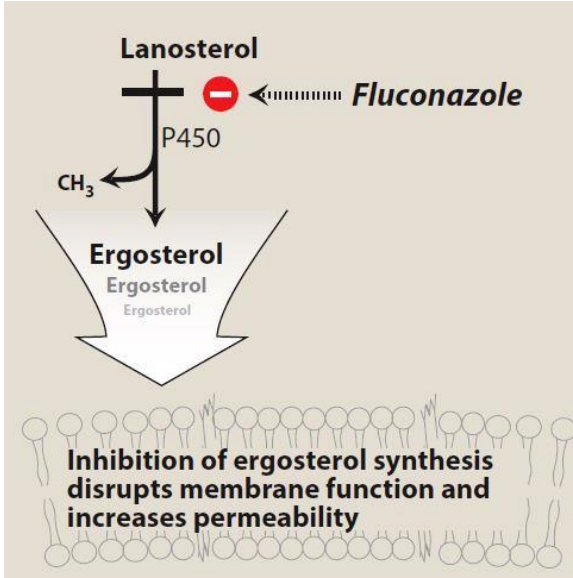
الفلوكونازول (Triflucon*)

◆ يُثبِّط تركيب الأروغوستيرول بشكل مشابه للكيٲوكونازول Ketoconazole.

◆ يتميز عن الكيٲوكونازول Ketoconazole:

- بنفاذيته الممتازة إلى السائل الدماغي الشوكي.
- غياب التأثيرات الجانبية الغدية الصماوية.

لاحظ آلية عمل الفلوكونازول، وتأثيره على اصطناع الإيروغوستيرول..



◆ يُعتبر الدواء المختار لمعالجة:

- الأخمج الفطرية بالمستخفيات المستحدثة Cryptococcus Neoformans.
- الفطار الكرواني Coccidioidomycosis.
- انسمام الدم بالمبيضات Candidemia.
- فعال ضد كل أشكال التهاب الجلد والأغشية المخاطية بالمبيضات البيض.

حرائكه الفارماكولوجية:

- ✓ يُعطى عن طريق الفم أو بالتسريب الوريدي وامتصاصه الهضمي ممتاز (التوافر الحيوي 85-95%).
- ✓ لا يتأثر بالحموضة المعدية.
- ✓ يرتبط بشكل ضعيف مع بروتينات البلازما، مع انتشار نسيجي جيد بما فيه السائل الدماغي الشوكي (أكثر من 60% من التراكيز البلاسمية).
- ✓ يُطرح عن طريق الكلية.
- ✓ مضادات الاستطباب: الحمل (بسبب تأثيراته المشوّهة للجنين)، الإرضاع، الأطفال، التحسس للأزولات.
- ✓ التأثيرات الجانبية: غثيان، إقياء، طفح جلدي، أما التهاب الكبد فهو حالة نادرة.

✓ يزيد التراكيز البلاسمية للعديد من الأدوية:

- الكلاريثروميسين Clarithromycin.
- السيكلوبورين Cyclosporine.
- الزيدوفودين Zidovudine.
- الفنتوين Phenytoin.
- السلفاميدات Sulfamides.
- التيوفيلين Theophylline.
- اللوفاستاتين Lovastatin.
- الورافارين Warfarin.



✓ تُنقص تراكيز الفلوكونازول Fluconazole عند مشاركته مع الريفامبين Rifampicin
(عبر تحريض استقلابه).

الإيتراكونازول (Sporanox*) Itraconazole

✍ يُشَبَّط تركيب الأرغوستيرول بشكل مشابه للكيٲوكونازول والفلوكونازول.

✍ يتميز عن الكيٲوكونازول بـ:

(1) غياب التأثيرات الجانبية الغدية الصموية.

(2) فعاليته في معالجة الأخماج الفطرية بالنوسجيات Histoplasmosis عند مرضى الإيدز.

✍ يُعتبر الدواء المختار لمعالجة:

(1) الفطار البرعمي Blastomycosis

(2) داء الشعريات المبوغة Sporotrichosis

(3) نظير الفطار الكرواني Paracoccidioidomycosis

(4) الرشاشيات Aspergillus



حرائكه الفارماكولوجية:

✓ يُعطى فقط عن طريق الفم وامتصاصه متغير (التوافر الحيوي حوالي 55%) ويتحسن امتصاصه مع الوجبات.

✓ يرتبط بشكل كبير مع بروتينات البلاسما مع انتشار نسيجي جيد ما عدا السائل الدماغي الشوكي والبول.

- ✓ يُستقلَب بشكل رئيسي في الكبد ويطرح عن طريق الصفراء.
- ✓ مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، الأطفال، التحسس للأزولات.
- ✓ التأثيرات الجانبية: غثيان، إقياء، صداع، طفح جلدي، نقص بوتاسيوم الدم، ارتفاع الضغط الشرياني، وذمات.

✓ يزيد التراكيز البلاسمية للأدوية الآتية:

- السيكلوسبورين Cyclosporine.
- الستاتين Statins.
- الكوانيديين Quinidine.
- الديجتال Digitalis.
- مضادات التخثر الفموية Oral Anticoagulants.

✓ تَنْقُص التراكيز البلاسمية لـ Itraconazole عند مشاركته مع الأدوية (تملك تأثيرات حادة للسيتوكروم):

- الريفامبيسين Rifampicin.
- الفنتوين Phenytoin.
- الفينوباربيتال Phenobarbital.

الفوريكونازول Voriconazole

- ★ مضاد فطري واسع الطيف.
- ★ فعال في معالجة الرشاشيات الغازية Invasive Aspergillus حيث يحل مكان الأمفوتريسين Amphoterecin B.
- ★ يُثَبِّط اصطناع الأروغوستيرول بشكل مشابه لبقية الأزولات.
- ★ يُعطى عن طريق الفم (التوافر الحيوي 96%) كما يمكن أن يعطى وريدياً وهو يتوزع بشكل جيد في الأنسجة بما فيها السائل الدماغي الشوكي.
- ★ يُستقلَب في الكبد بواسطة جملة السيتوكروم P450 الأمر الذي يحد من استعماله.
- ★ التأثيرات الجانبية مشابهة لبقية الأزولات.
- ★ ولكنه يتميز عن بقية الأزولات بإمكانية حدوث اضطرابات بصرية عابرة بعد 30 دقيقة من تناول الجرعة.

البوزاكونازول Posaconazole

- ✦ مضاد فطري حديث واسع الطيف، يمتلك بنية كيميائية مشابهة للإيتراكونازول Itraconazole.
- ✦ يُستعمل منذ عام 2006 للوقاية من الأخماج الفطرية المحدثة بالرشاشيات والمبيضات عند المرضى مثبتي المناعة، وفي معالجة داء المبيضات الفموي البلعومي.
- ✦ يُثبِّط جملة السيتوكروم P450 فيزيد التراكيز البلاسمية لبعض الأدوية مثل السيكلوسبورين Cyclosporine.

✦ تُمنع مشاركته مع:

- البيموزول Pimozide.
- الكوانيديدين Quinidine.
- Ergot Alkaloids.

✦ التأثيرات الجانبية مشابهة لبقية الأزولات (تأثيرات هضمية، زيادة الترانس أميناز...).

رابعاً: الإيكنوكاندينات Echinocandins

❖ تضم هذه المجموعة:

- الكاسبوفونجين Caspofungin.
- ميكافونجين Micafungin.
- أنديولافونجين Anidulafungin.

الكاسبوفونجين Caspofungin

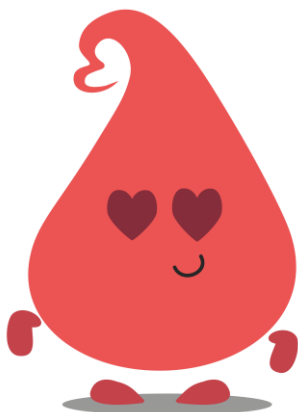
- ❖ أول أدوية عائلة Echinocandins المضادة للفطور.
- ❖ آلية عملها: تثبيط اصطناع (β - Glucan) المهم في تركيب الجدار الخلوي للفطور.
- ❖ يقتصر طيف تأثيره على:

- الرشاشيات Aspergillus.
- المبيضات البيض Candida.

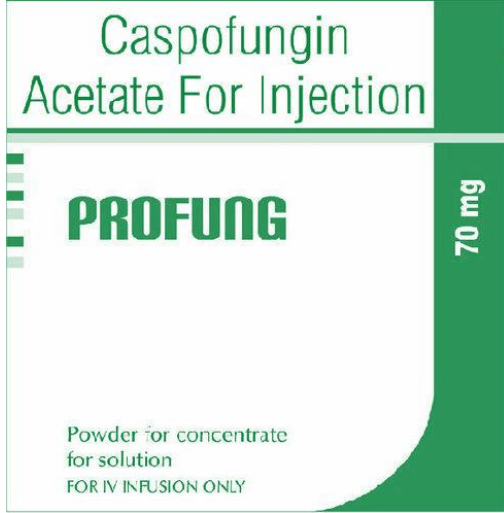
❖ وهو ياهظ الثمن.

❖ غير فعال عن طريق الفم.

❖ يرتبط بشكل كبير ببروتينات البلازما.



- ❖ يُستقلب بشكل بطيء في الكبد بالحلمهة والأستلة ويطرح عن طريق البول والبراز.
- ❖ يجب ألا يُعطى مع السيكلوسبورين Cyclosporine.
- ❖ يعتبر الخط العلاجي الثاني عند فشل المعالجة أو عدم تحمل الأمفيتامين B Amphoterecin أو الأزولات Azoles.



تذكر أن الكاسبوفونجين غير فعال عن طريق الفم، لذلك يُعطى حقناً.

والآن وبعد أن انتهينا من آليات تأثير مضادات الفطور الجهازية، سنتابع معكم بمضادات الفطور للأخماج الجلدية^^

أدوية الأخماج الفطرية الجلدية

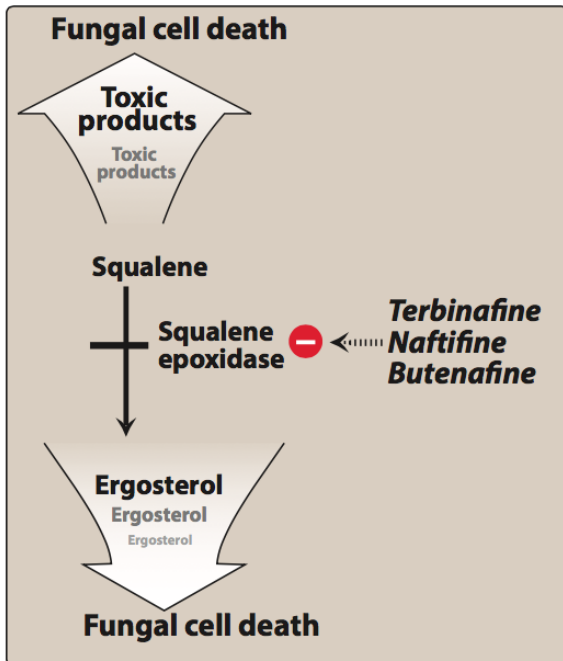
تضم الأدوية التالية:

○ أدوية تُعطى بالطريق العام:

- تيربينافين Terbinafine (Lamisil*).
- الغريزيوفلفين Griseofulvine (Griseofulvine*).

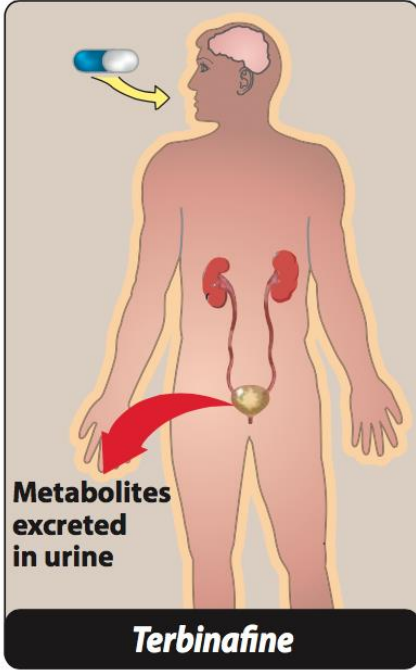
○ أدوية تُعطى بالطريق الموضعي:

- نيساتين Nystatine (Mycostatine*).
- ميكونازول Miconazole (Daktarin*).
- وبقية الأزولات الموضعية: Clotrimazole, Terconazole, Butoconazole, Econazole, Tioconazole.



التيربينافين Terbinafine

الدواء المفضل في الأخماج الفطرية الجلدية Dermatophytes خاصة الفطارات الظفرية Onychomycosis.



يثببط اصطناع الارغوستيرول عن طريق تثبيط إنزيم

Squalene Epoxidase الذي يحول Squalene إلى

Ergosterol مما يؤدي إلى تراكم Squalene¹³.

يؤثر على الفطور الجلدية Dermatophytes

والمبيضات البيض.

يحتاج إلى مدة علاج طويلة (حوالي 3 أشهر).

يُعطى عن طريق الفم على الرغم من أن توافره الحيوي

لا يتجاوز 40٪ بسبب خضوعه للاستقلاب الكبد

الأولي.

يرتبط بنسبة 99٪ ببروتينات البلازما ويتوضع في الجلد والأظافر كما يمر إلى حليب المرضع.

يتميز بنصف عمر طويل جداً (200-400 ساعة).

يُستقلب بشكل كبير في الكبد قبل طرحه عن طريق البول.

تنقص التصفية في حال قصور الكلية وتشمع الكبد.

التأثيرات الجانبية:

✓ نادرة بالاستعمال الموضعي.

✓ في حين أن الاستعمال العام يمكن أن يسبب هذه تأثيرات:

▪ هضمية: غثيان، إسهال، عسر هضم.

▪ دموية: نقص المعتدلات، غياب المحببات، زيادة عابرة في أنزيمات الكبد.

▪ متفرقة: صداع، طفح جلدي، اضطرابات في الرؤية والذوق.

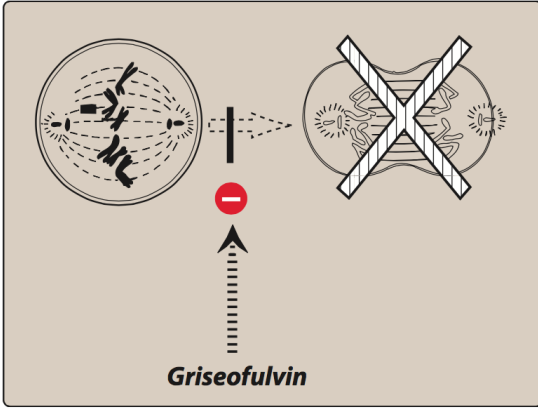
✓ يُنقص افامبيسين rifampicine التراكيز البلاسمية للتيربينافين terbinafine في حين أن

السيميتيدين cimetidine يزيد هذه التراكيز.

¹³ وهو مركب سام للخلايا الفطرية.

الغريزوفولفين Griseofulvine

- يتدخل في تشكل الأنابيب الدقيقة واصطناع الـ DNA ويمنع تشكل المغزل الانقسامي Mitotic Spindle وبالتالي يثبط انقسام الفطر.
- يمتص بشكل جيد من الأنبوب الهضمي، ويتحسن الامتصاص عند تناول وجبات غنية بالدهن.
- يتثبت بشكل أساسي على الكيراتين حيث يبقى طويلاً الأمر الذي يفسر تأثيره على الجلد.
- يتناول بتأثيره المثبط الفطور الجلدية، والفطور التي تنمو في النسيج الميتة¹⁴ (الشعر، الأظافر، الطبقة القرنية).



- يبعد الأشكال الفطرية الفتية، ولا يملك أي تأثير على المبيضات البيض.
- تختلف مدة المعالجة حسب توضع الأخماج (عدة أسابيع - سنة) فهي طويلة نسبياً.
- صورة توضح آلية عمل الغريزوفولفين..

التأثيرات الجانبية نادرة وتتضمن:

- ✓ ارتكاسات تحسسية Allergic Reactions.
- ✓ صداع.
- ✓ غثيان أو إقياء.
- ✓ إمكانية حدوث سمية كبدية Liver Toxicity.
- ✓ قد يحرض نوبة بورفيريا حادة.

يجب تجنب المشروبات الكحولية في فترة العلاج (هام).
يحفز الـ Griseofulvine جملة السيتوكروم P450 كما يزيد من معدل استقلاب العديد من الأدوية كمضادات التخثر، لذلك يجب الانتباه إلى الاختلاطات الدوائية الممكنة.

النيستاتين Nystatine

➤ مضاد حيوي بوليبي يشبه في تركيبه الكيميائي وآلية تأثيره الأمفوتريسين لكنه أقل فعالية منه.

¹⁴ بسبب غناها بمادة الكيراتين.

- ❖ يقتصر استعماله على معالجة الأخماج الموضعية بالمبيضات بسبب سميته الشديدة الجهازية.
- ❖ يمتص بشكل ضئيل في السبيل المعدي المعوي وهو لا يعطى أبداً بالطرق الوريدية.
- ❖ التأثيرات الجانبية نادرة بسبب قلة امتصاصه لكن قد يحدث غثيان أو إقياء.
- ❖ إذاً يستخدم موضعيًا على الجلد أو بالأنبوب الهضمي (لمعالجة الأخماج الموضعية الهضمية).

مجموعة البولينات Polyenes: (للاطلاع)

- هي أحد مجموعات الأدوية المضادة للفطور.
- تستهدف الغشاء السيتوبلازمي أو الاستقلاب الخلوي الفطري.
- من البولينات: النستاتين والأمفوتريسين B.

الميكونازول Miconazole

- ❖ هي الأدوية الفعالة موضعيًا وهي لا تعطى حقنًا بسبب سميته الجهازية الشديدة.
- ❖ منها:



1. الميكونازول Miconazole.
2. الكلوتريمازول Clotrimazole.
3. البوتوكونازول Butoconazole.
4. التريكونازول Terconazole.
5. الإيكونازول Econazole.

- ❖ تشبه الـ Ketoconazole بآلية تأثيرها والطفيف المضاد للفطور.

❖ يترافق الاستعمال الموضعي مع:

- التهاب جلدي بالتماس.
- تهيج بالفرج ووذمة.

- ❖ يثبط الـ Miconazole بشدة استقلاب الـ Warfarin الأمر الذي يؤدي إلى حدوث نزف عند

المرضى المعالجين بهذا الدواء حتى بالاستعمال الموضعي.

- ❖ لا يوجد أي فرق في التحسن السريري عند استعمال أي من الأزولات أو النيستاتين Nystatin في معالجة التهاب الفرج بالمبيضات البيض.



معالجة داء المبيضات Candidosis

- يعالج داء المبيضات عادة موضعياً باستعمال الأزولات Azoles التي تثبط صطناع الأرغوستيرول.
- يشكل النيستاتين Nystatin موضعياً بالمشاركة مع الفلوكونازول Fluconazole عن طريق الفم الخط الثاني في المعالجة.
- في الحالات الشديدة، يمكن استعمال والأمفوتريسين Amphoterecin الوريدي بالمشاركة مع الفلوسيتوزين Flucytosine.

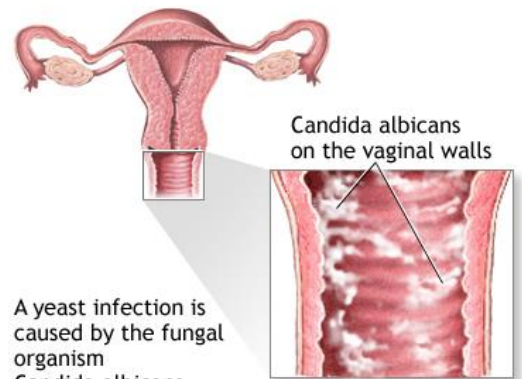
سؤال: عند معالجة داء المبيضات، ما الخيارات الدوائية المتاحة؟

- الأزولات موضعياً.
- النيستاتين موضعياً مع الفلوكونازول فمويًا.
- الأمفوتريسين B وريدياً مع الفلوسيتوزين في الحالات الشديدة.



أغشية الفم المخاطية المصابة
بالمبيضات البيض..

تصيب المبيضات البيض أيضاً المهبل
عند المرأة..



ADAM.



صورة توضح المبيضات البيض في
لطاخة مهبلية..

ملاحظات	الاستعمال السريري	آلية التأثير	الدواء
إطراحه في الكلية	(1) المبيضات البيض (2) النوسجيات المخمضة (3) الفطور البرعمية (4) المستخفيات المستحدثة (5) الفطور الكروانية (6) سلالات عديدة من الرشاشيات (7) أخماج الأولالي كالليشماتيا	يتداخل مع الليرغوستيرول الموجود في غشاء الفطور الحساسة حيث تشكل مسامات وأقنية نفوذة للشوارد مما يؤدي إلى خروج شوارد البوتاسيوم K^+ وبالتالي موت الخلية	الأمفوتريسين Amphotericin B
—	(1) الفطارات الجهازية و/أو العميقة المحدثة بالرشاشيات أو المبيضات الليشماتيا الحشوية. (2)	شكل خاص من الأمفوتريسين	أمفوتريسين الليبوزومي liposomal Amphotericin B
يُطرح مع مستقياته عن طريق الكلية.	الأخماج الفطرية الجهازية والتهاب السحايا: بالمبيضات البيض C. Albicans المستخفيات المستحدثة Cryptococcus Neoformans.	يُثبط اصطناع الـ DNA الفطري عن طريق تثبيط تركيب حمض التيميدين Thymidyllic Acid بشكل غير اصطناعي.	الفلوسيتوزين Flucytosine
يُستقلب في الكبد ويُطرح بشكل رئيسي في الصفراء	يتميز بحيف تأثير واسع (النوسجيات Histoplasma, الفطور البرعمية Blastomyces, الفطور الكروانية Candida, المبيضات Candida)	يثبط اصطناع اللارغوستيرول عن طريق تثبيط إنزيم Lanosterol Demethylase	الكيوتوكونازول Ketoconazol

يُطرح عن طريق الكلية.	يُعتبر الدواء المختار لمعالجة: الأخماج الفطرية بالمستحضرات المستحدثة Cryptococcus Neoformans الفطار الكرواني Coccidioidomycosis. انسداد الدم بالمبيضات Candidemia. فعال ضد كل أشكال التهاب الجلد والأغشية المخاطية بالمبيضات البيض.	يُثبت تركيب الأرغوستيول بشكل مشابه للكيوتوكونازول	الفلوكونازول Fluconazole
يُستقلب بشكل رئيسي في الكبد ويخرج عن طريق الصفراء	يُعتبر الدواء المختار لمعالجة: الفطار البرعمي Blastomycosis داء الشعريات المبوغة Sporotrichosis نخير الفطار الكرواني Paracoccidioidomycosis الرشاشيات Aspergillus	يُثبت تركيب الأرغوستيول بشكل مشابه للكيوتوكونازول والفلوكونازول	الإتراكونازول Itraconazole
يُستقلب في الكبد. يتميز عن بقية الأزولات بإمكانية حدوث اضطرابات بصرية عابرة بعد 30 دقيقة من تناول الجرعة.	فعال في معالجة الرشاشيات الغازية Invasive Aspergillus	يُثبت اصطناع الأرغوستيول بشكل مشابه لبقية الأزولات.	الفوريكونازول Voriconazole
للوقاية من الأخماج الفطرية المحدثة بالرشاشيات والمبيضات عند المرضى مشطبي المناعة، وفي معالجة داء المبيضات الفموي البلعومي.		تشيط اصطناع (β-) المهم في تركيب الجدار الخلوي للفطور	البوزاكونازول Posaconazole
يُستقلب بشكل بطيء في الكبد بالحلمة والأستلة ويخرج عن طريق البول والبراز	يقتصر طيف تأثيره على: الرشاشيات Aspergillus. المبيضات البيض Candida		الكاسبوفونجين Caspofungin

يستقبل بشكل كبير في الكبد قبل طرحه عن طريق البول	الدواء المفضل في الأخماج الفطرية الجلدية Dermatophytes خاصة الفطريات الظفرية Onychomycosis يؤثر في المبيضات البيض.	يثبط اصطناع الاربوغستيول عن طريق تثبيط انزيم Squalene Epodase	التيربينافين Terbinafine
يجب تجنب المشروبات الكحولية في فترة العلاج	يتناول بتأثيره المثبط الفطور الجلدية، والفطور التي تنمو في النسيج الميتة (الشعر، الأظافر، الطبقة القرنية). يحدد الأشكال الفطرية الفتية، ولا يملك أي تأثير على المبيضات البيض.	يتدخل في تشكل الأنابيب الدقيقة واصطناع ال DNA ويمنع تشكّل المغزل الانقسامي Mitotic Spindle وبالتالي يثبط انقسام الفطر.	الغريزوفولفين Griseofulvine
-	يقتصر استعماله على معالجة الأخماج الموضعية بالمبيضات بسبب سميته الشديدة الجهازية	يشبه في تركيبه الكيميائي وآلية تأثيره الأمفوتريسين لكنه أقل فعالية منه.	النيستاتين Nystatine
-	تشبه ال Ketoconazole بآلية تأثيرها والطفيف المضاد للفطور		الميكوناзол Miconazole

* * * لا تنسوننا من صالح دعائكم * * *

النهاية * * *

الأدوية المضادة للفيروسات

د. سفير حبيب

21



RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

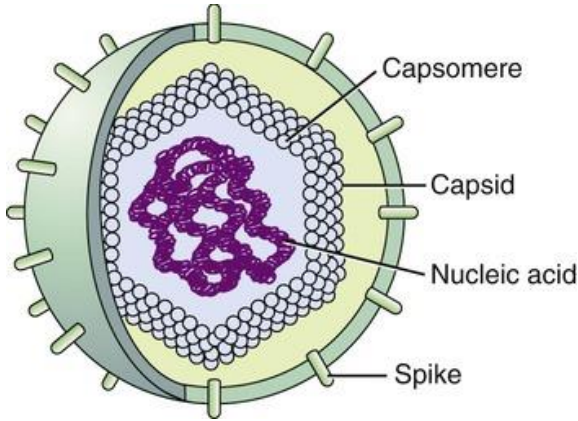
السلام عليكم ..

نتابع معكم في مادة الأدوية في هذه المحاضرة التي سنتناول فيها الأدوية المضادة
للفيروسات، مع التنويه إلى أن الأسماء التجارية غير مطلوبة (أصلاً ما يينحفظوا :v)، باسمه
تعالى نبدأ..

الفهرس

الصفحة	العنوان
2	المقدمة عن الفيروسات
4	تصنيف الأدوية المضادة للفيروس
6	الأدوية المضادة للحلأ
10	الأدوية المضادة لفيروسات الكبد
14	الأدوية المضادة لفيروسات الأنفلونزا
15	الأدوية المضادة لفيروس AIDS
24	أوفر فيو

لمحة عن الفيروسات



الفيروسات هي طفيليات داخل خلوية مجبرة، تفتقر إلى الجدار والغشاء الخلويين ولا تنفذ أي عمليات استقلابية¹.

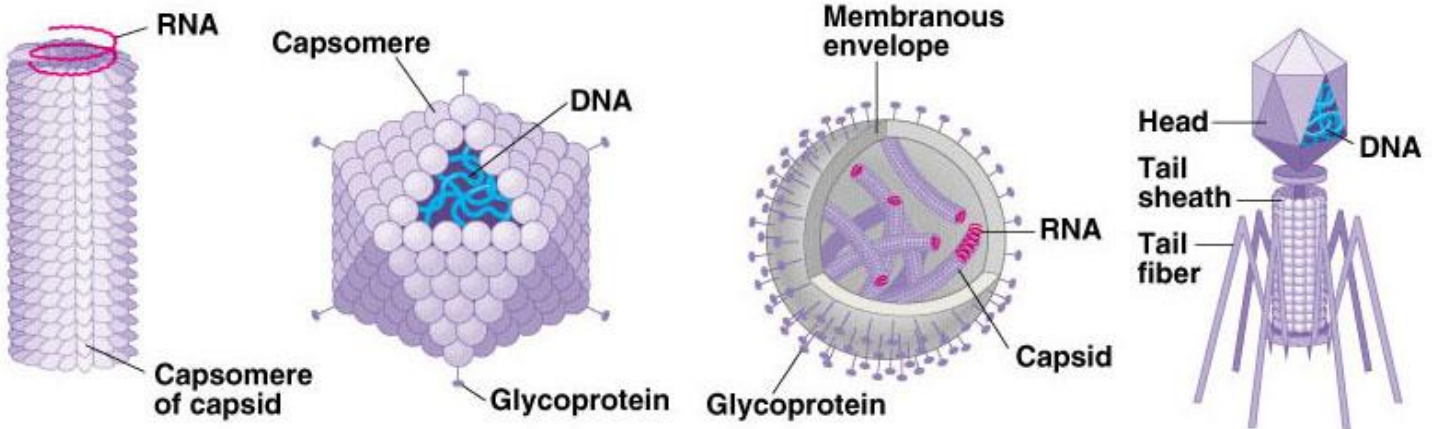
هي عوامل خمجية صغيرة الحجم (أصغر من الجراثيم بألف مرة) داخل خلوية.

لا تمتلك الفيروسات الأنزيمات اللازمة لإنشائها الحيوي.

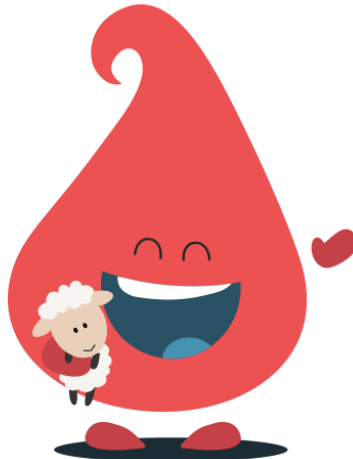
تتألف الفيروسات من معقد جزيئي مؤلف من حمض نووي (DNA أو RNA) محاط بقفيصة بروتينية capsid ذات خواص مستضدية.

لها أشكال متعددة ومن الممكن أن تهاجم النباتات والحيوانات والإنسان.

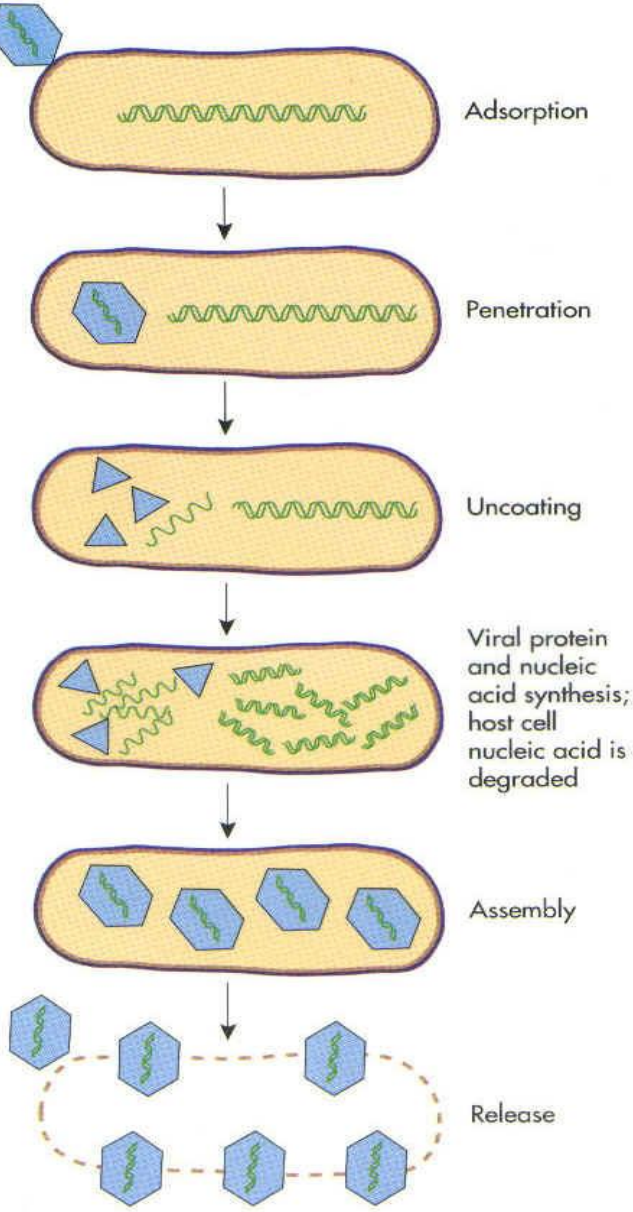
معظم الأدوية المضادة للفيروسات هي من مشابهاة الأسس البورينية أو البيريميديّة.



لاحظ الأشكال الفيروسية المختلفة



¹ إضافة من اليبكوت.



الصورة التالية تشرح مراحل تطور الفيروس:

المرحلة 1: الادمصاص (أي التصاق الفيروس مع غشاء الخلية المضيفة).

المرحلة 2: الاختراق لداخل الخلية المضيفة.

المرحلة 3: نزع الغلاف البروتيني.

المرحلة 4: عملية اصطناع الحمض النووي والبروتينات (يتم اصطناع البروتينات على مرحلتين، مرحلة مبكرة و متأخرة، بينهما يتم اصطناع الحمض النووي)

المرحلة 5: تشكل الجزيئة الفيروسية الجديدة.

المرحلة 6: تحرير الفيروسات لبدء الخمج أو الإنتان.

■ قبل أن نبدأ إليكم دلالات اختصار أسماء الفيروسات التي ستمر معنا في هذه المحاضرة واخصارات أخرى:

- ♥ HBV: Hepatitis B virus
- ♥ HCV: Hepatitis C virus
- ♥ HIV: human immunodeficiency virus
- ♥ EBV: Epstein-Barr virus

- ♥ HSV: Herpes simplex virus
- ♥ VZV: Varicella zoster virus
- ♥ CMV: Cytomegalovirus
- ♥ RSV: respiratory syncytial virus

- ♥ NRTIs: Nucleoside reverse Transcriptase Inhibitors

تصنيف الأدوية المضادة للفيروسات

1. التصنيف حسب الفيروس المستهدف:

- ❖ الأدوية المضادة لفيروس الحلا² Herpes: HSV-1, HSV-2, VZV, CMV, EBV
- ❖ الأدوية المضادة لفيروسات التهاب الكبد (Hepatitis B and C).
- ❖ الأدوية المضادة للأنفلونزا³.
- ❖ الأدوية المضادة لفيروس الأيدز (HIV).

2. التصنيف حسب خصائصها الفارماكولوجية (حسب آلية عمل مضادات الفيروسات):

- ❖ مثبطات DNA polymerase: (Acyclovir, Gancyclovir).
- ❖ مثبطات نوكليرازيدية لأنزيم التناسخ المعكوس Reverse Transcriptase: (Zidovudine, Didanosine)
- ❖ مثبطات غير نوكليرازيدية لأنزيم التناسخ المعكوس: (Nevirapine).
- ❖ مثبطات البروتياز Protease Inhibitors: (Ritonavir, Saquinavir, Indinavir).
- ❖ مثبطات الدخول⁴: Enfuvirtide, Maraviroc.
- ❖ مثبطات التكامل (الاندماج): Maraviroc.

مواقع تأثير الأدوية المضادة للفيروسات⁵:

1. يمكن أن يؤثر في مرحلة الادمصاص والدخول وفي هذه الحالة يمكن استخدام مضاد غير نوعي (كالغاما غلوبولين)، ويمكن استعمال الأدوية الحديثة النوعية مثل مثبطات الاندماج والدخول).
2. يمكن أن تؤثر في مرحلة نزع الغلاف البروتيني (كأحد الأدوية المضادة للأنفلونزا).
3. المرحلة المبكرة في اصطناع البروتينات يتم فيها اصطناع البروتينات المنظمة بشكل عام وحالياً لا يوجد أدوية تؤثر على هذه المرحلة. (عسب كلام الدكتور)

² فعالة أيضاً ضد فيروسات أخرى غير فيروسات الحلا CMV و EBV....

³ هنا لها تأثير وقائي أكثر ماهو علاجي.

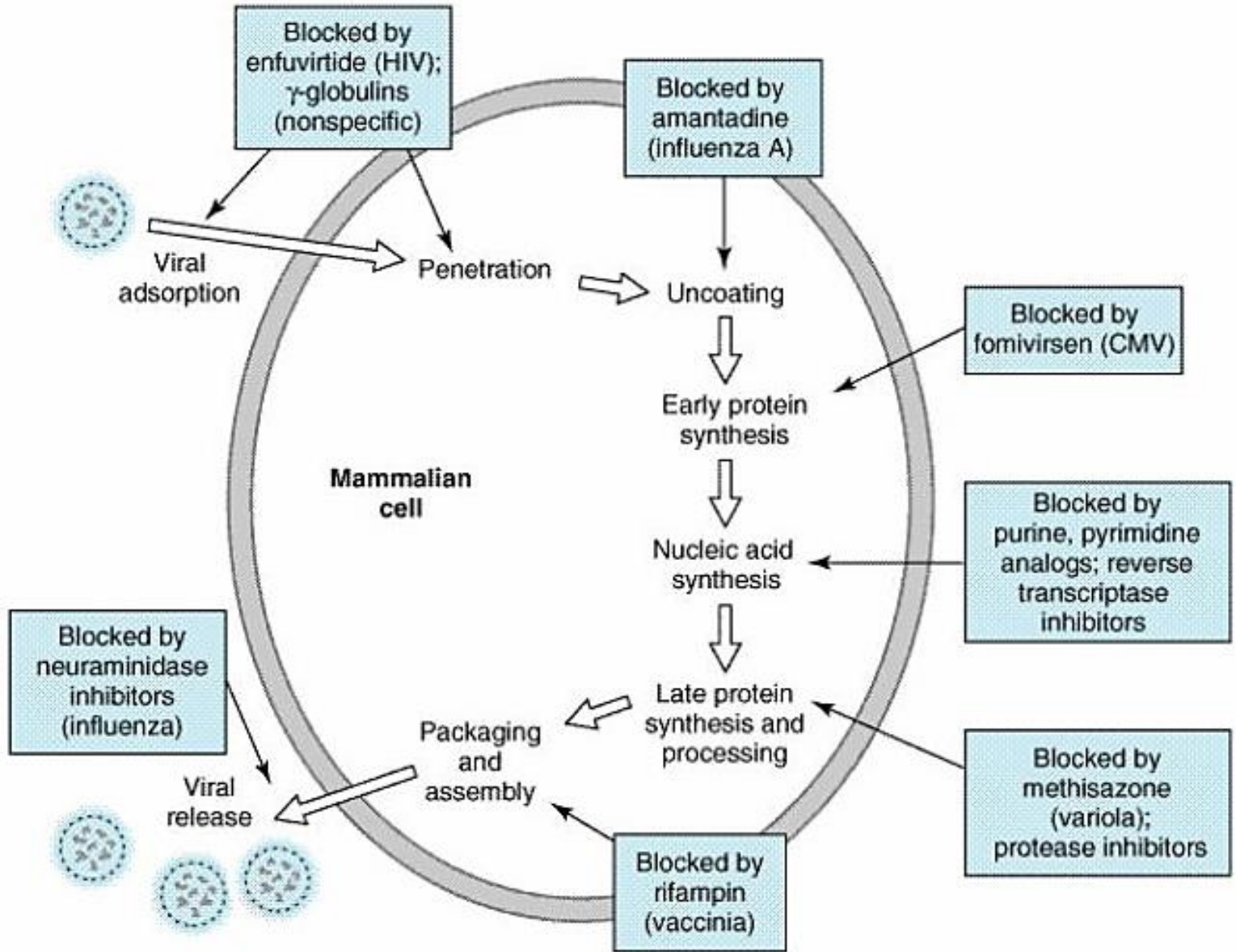
⁴ هذه النقطة والتي تليها قام الدكتور بإضافتها وهي من الأدوية الحديثة.

⁵ تابع مع الصورة في الصفحة القادمة (هذه الفقرة هي شرح الدكتور هلى الصورة).

4. مرحلة اصطناع الحمض النووي تلعب فيها أدوية مثبطات التناسخ المعكوس الدور الأكبر في تثبيط هذه المرحلة.

5. مرحلة الاصطناع المتأخر للبروتينات حيث يتم اصطناع البروتينات البنيوية، هنا مثبطات البروتياز تلعب الدور في التثبيط.

6. مرحلة التجميع، هذه المرحلة يمكن تثبيطها بمضادات غير نوعية.



الآن سننتقل لدراسة أدوية الصنف الأول..

الأدوية المضادة لفيروسات الحلا HSV وفيروس الاندخال الخلوي العرطل CMV

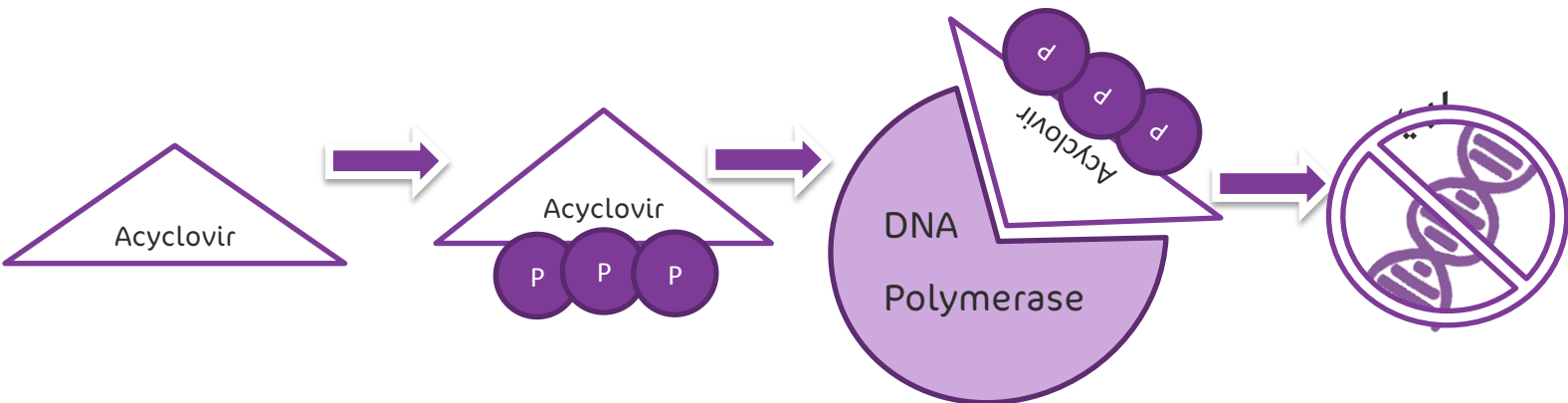
تضم الأدوية التالية:

- Acyclovir (Zovirax*), Valacyclovir (Valtrex*) ✱
- Pencyclovir (Denavir*), Famcyclovir (Famvir*) ✱
- Gancyclovir (Zirgan*), Valgancyclovir (Valcyte*) ✱
- Foscarnet (Foscavir*) ✱
- Cidofovir (Vistide*) ✱
- Vidarabine (Vira-A*) ✱

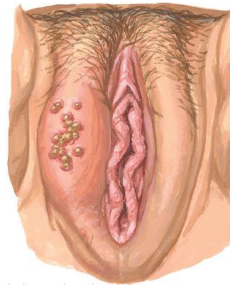
معظم الأدوية التي نهايتها ovir هي أدوية مثبطة للدنا بوليمراز بالإضافة إلى Vidarabine و Foscarnet.

الأسيكلوفير - Acyclovir و الفالاسيكلوفير - Valacyclovir

- ✧ مشابه غير حلقي للغوانوزين، وهو يثبط DNA polymerase مسبباً إنهاء السلسلة التي تتدخل في DNA الفيروس.
- ✧ لكي يتفعل يحتاج للفسفرة الثلاثية بواسطة التيميدين كيناز (TK) ليشكل (ACV-3-P).
- ✧ يتحول الفالاسيكلوفير VCV إلى الأسيكلوفير ACV بالاستقلاب الكبدي.
- ✧ يتميز الأسيكلوفير ACV بتأثير نوعي مع سمية ضئيلة تجاه الخلايا المضيفة.
- ✧ يشمل طيف تأثيره فيروس الحلا البسيط (HSV) وفيروس الحماق (VZV) بالإضافة إلى فيروس الاندخال الخلوي العرطل (CMV) وفيروس ايبشتاين - بار (EBV).
- ✧ يمكن أن تظهر المقاومة نتيجة حدوث طفرة صبغية للبوليميراز أو نقص التيميدين كيناز.

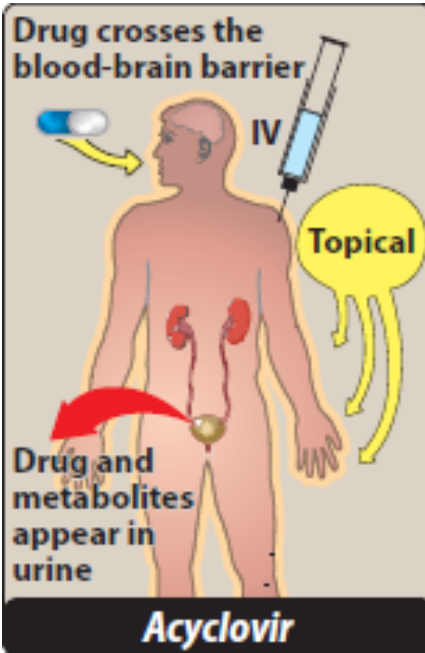


الاستعمالات السريرية:



- ❖ الآفات الحلئية خاصة التناسلية.
- ❖ داء المنطقة⁶ Zona.
- ❖ الأخمج بال CMV.

الحرائك الفارماكولوجية:



- ❖ ACV: يطبق موضعياً أو عن طريق الفم (توافر حيوي ضعيف حوالي 10%) أو بالحقن الوريدي.
- ❖ VCV: فيعطى فمويًا (توافر حيوي جيد حوالي 50%)، ونصف العمر البلازمي حوالي 2.5 ساعة، ويطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلية.

التأثيرات الجانبية:

- ❖ تناول جرعات عالية قد يؤدي إلى:
- ❖ قصور كلوي عكوس نتيجة تشكل بلورات في النبيبات الكلوية.
- ❖ سمية عصبية: هذيان، اختلاجات، سبات.

الغانسيكلوفير - Gancyclovir و الفلغانسيكلوفير - Valgancyclovir

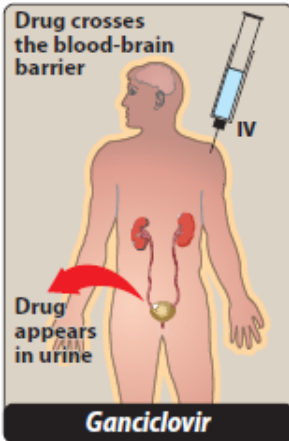
- مشابه غير حلقي للغوانوزين، وله بنية قريبة من الأسيكلوفير ACV.
- هو فعال بالشكل المفسفر TP (يبطئ تشكل ال DNA الفيروسي).

الاستعمالات السريرية:

- ❖ فعال ضد كل أشكال فيروس الحلا.
- ❖ وهو أقوى ب 20 مرة من الأسيكلوفير ACV ضد فيروس الاندخال الخلوي العرطل CMV.

⁶ داء المنطقة zona هو طفح جلدي يحدث نتيجة الإصابة بفيروس Varicella zoster virus (VZV) يصيب هذا الفيروس الشخص للمرة الأولى مسبباً الجدري ويستطيع الجسم القضاء عليه والشفاء من الإصابة لكن الفيروس يبقى كامناً ويختبئ في العقد العصبية وعندما تسنح له الفرصة أو يتعرض نتيجة عوامل متعددة فإنه يعاود الظهور ويدعى بداء المنطقة Zona.

الحرائك الفارماكولوجية:



- ❖ يُعطى عن طريق **الفم** (التوافر الحيوي 10%).
- ❖ ويُعطى بالتسريب الوريدي.
- ❖ نصف العمر الحيوي 2-4 ساعات.
- ❖ يتوزع بشكل جيد في مختلف الأنسجة بما فيها **السائل الدماغي الشوكي**.
- ❖ يُطرح بشكل رئيسي عن طريق **الكلية** (> 90%).

احتياطات الاستعمال:

- ❖ تجنّب الحقن تحت الجلد والحقن العضلي⁷.
- ❖ تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلوي.

الفوسكارنيت - Foscarnet

مشابه للبيريوفوسفات pyrophosphate وهو يثبط بشكل مباشر الـ DNA polymerase **ولا** يحتاج إلى فسفرة.

الاستعمالات السريرية:

- ❖ يؤثر على **جميع** فيروسات الحلأ بما فيها الفيروسات المقاومة للأسيكلوفير ACV (نتيجة نقص TK) والغانسيكلوفير Ganciclovir.
- ❖ يؤثر على فيروس ايبشتاين - بار EBV وفيروس HIV.
- ❖ تُستعمل بشكل رئيسي في معالجة الأخماج بالـ CMV.

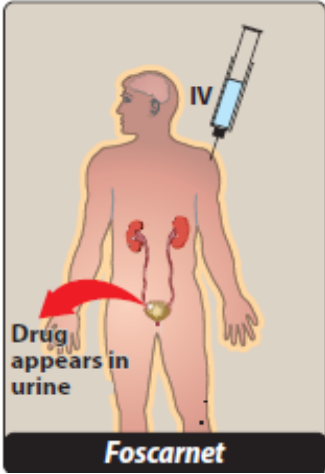
الحرائك الفارماكولوجية:

- ❖ يُعطى الفوسكارنيت Foscarnet عن طريق **الوريد** (التوافر الحيوي بالإعطاء الفموي > 20%).
- ❖ ويتوزع في الأنسجة بشكل جيد بما فيها السائل الدماغي الشوكي مع تثبت كبير في النسيج العظمي.
- ❖ ويُطرح عن طريق **الكلية** (> 90%).

⁷ حيث يمكن أن تحدث أذية موضعية بمكان الحقن.

❖ لا يُستخدم إلا في الأخماج الشديدة.

التأثيرات غير المرغوبة:



- ❖ **قصور كلوي شائع** (يمكن إنقاص حدوثه عن طريق زيادة السوائل وتسريب الدواء بشكل بطيء) مع **اضطراب توازن الشوارد** (خاصة نقص كالسيوم الدم).
- ❖ دموية: فقر دم (20-50 % من مرضى الايدز)، نقص الصفائح، نقص العدلات.
- ❖ عصبية: تعب، صداع، اختلاجات، هلوسات (سلايد).
- ❖ هضمية: غثيان، إقياء، إسهال، آلام بطنية (سلايد).

احتياطات الاستعمال:

- ❖ تعديل الجرعة في حال القصور الكلوي.
- ❖ تسريب وريدي بطيء خلال ساعتين مع إمالة جيدة (< 2 لتر سيروم فيزيولوجي).
- ❖ زيادة الوارد من الفوسفور والبوتاسيوم.

السيذوفوفير - Cidofovir

➤ مشابه **للسيتيدين cytidine** وهو يثبط اصطناع ال DNA الفيروسي عن طريق تثبيط ال DNA polymerase.

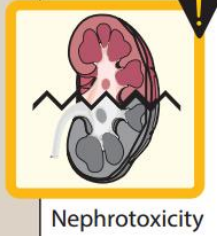
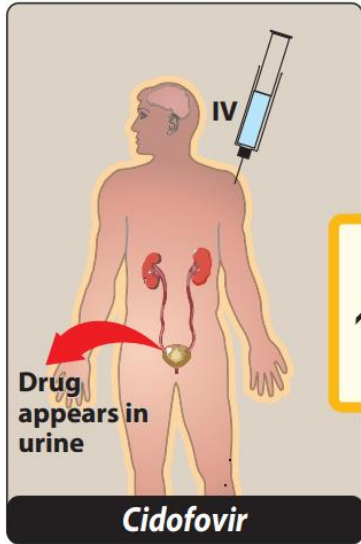
➤ يحتاج إلى **فسفرة** ليتفعل.

الاستعمالات السريرية:

- ❖ يؤثر على فيروس الاندخال الخلوي العرطل (CMV) وفيروسات الحلا (HSV) (السلالات المقاومة لبقية الأدوية).

الحرائك الفارماكولوجية:

- ❖ يُعطى عن طريق الوريد ونصف عمره الحيوي حوالي ساعتين.
- ❖ يمكن حقنه موضعياً في الخلط الزجاجي (بين العدسة والشبكية).



❖ يُشْرَك مع الـ Probenecide⁸ لإنقاص السمية الكلوية.

❖ يطرح عن طريق الكلية (100%).

التأثيرات الجانبية:

❖ قصور كلوي، بيلة بروتينية، نقص العدلات، حمى، طفح جلدي

▪ معظم الأدوية المضادة للفيروسات تطرح عن طريق الكلية إلا القليل.

وكتليخيس لما سبق:

- إن الخيار الأول في معالجة فيروسات الحلا هو Acyclovir وفي حال وجود مقاومة له نستخدم Gancyclovir أو Foscarnet أو Cidofovir كخيار أخير.
- لكن في فيروس CMV يكون الخيار الأول هو Gancyclovir أو Foscarnet كما يمكن أن يستعمل Cidofovir.
- يعتمد عمل هذه الأدوية على الآلية نفسها وهي تثبيط الـ DNA polymerase لتثبيط تكاثر الفيروس.
- تحتاج جميعها إلى فسفرة عدا Foscarnet.
- ومعظم إطراحها كلوي وبالتالي تحتاج جميعها إلى تعديل الجرعة في حالة القصور الكلوي.

الأدوية المضادة لفيروسات التهاب الكبد B, C

وتشمل الأدوية التالية:

↔ فيدارابين Vidarabine
↔ أديفوفير Adefovir
↔ انتيكافير Entecavir
↔ تليفودين Telbivudine

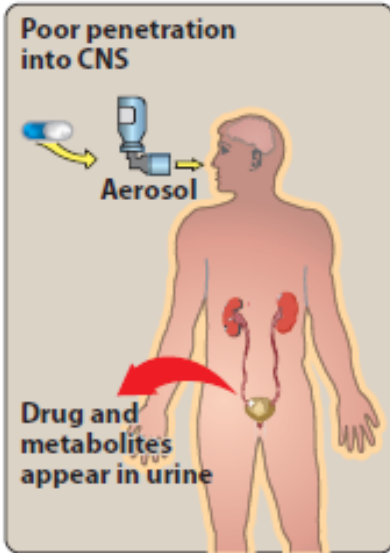
↔ ريبافيرين Ribavirin
↔ Interferon alpha-2b
↔ Interferon alpha-2a
↔ لاميفودين Lamivudine

⁸ هذا الدواء يزيد من إفراز حمض اليوريك في البول ويُستخدم في المقام الأول في علاج النقرس وفُرفُط حمض يوريك الدم.

الخيار الأول في المعالجة هي Interferon alpha-2b و Interferon alpha-2a وباقي الأدوية هي أدوية مشاركة مع الأخير.

- دخلت مباح عالانترنت لحتى اشترى تلفون أنتيكا و طلبت لحمة أون لاين بس وقت أكلت منها حسيت في شي عم يضط عأضلاعي كأنو صار معي التهاب كبد.
- دخلت: Interferon ، تلفون: Telbivudine ، أنتيكا: Entecavir ، لحمة (لام بالانكليزي): Lamivudine ، أضلاعي (ribs): Ribavirin

الريبافيرين – Ribavirin (Rebetol*)



➤ مشابه للغوانوزين (يثبط تركيب الغوانوزين ثلاثي الفوسفات).
➤ يتفعل بالفسفرة الثلاثية ولكن آلية تأثيره الدقيقة غير معروفة.

الاستعمالات السريرية:

- ♥ يؤثر على فيروس التهاب الكبد C (HCV)، فيروسات الانفلونزا A و B، الفيروسات التنفسية الخلوية RSV.
- ♥ يُستعمل في علاج التهاب الكبد المزمن C بالمشاركة مع Interferon alpha-2b.
- ♥ كما يمكن استعماله في معالجة الأخماج بالفيروسات التنفسية الخلوية RSV في حال فشل الأسيكوفير (الذي يعد الخيار رقم واحد).

الحرائك الفارماكولوجية:

- ♥ توافره الحيوي 45-65 %.
- ♥ يُطرح عن طريق الكلية بشكل بطيء جداً (نصف العمر الحيوي 300 ساعة).

مضادات الاستطباب:

- ♥ مُطلقة (الحمل والإرضاع).
- ♥ نسبية (العمر المتقدم، ارتفاع الضغط الشرياني).

الانترفيرونات - Interferons (INF)

الانترفيرونات Interferons هي غليكوبروتينات تنتج من قبل الكريات البيض ($\text{INF-}\alpha$) وأرومات الليف ($\text{INF-}\beta$) والخلايا المناعية ($\text{INF-}\gamma$).

تملك Interferons تأثيرات متعددة تطل تراكيب DNA, RNA.

يُعرض الانترفيرون⁹ تشكل العديد من الأنزيمات التي لها علاقة بتكاثر الفيروسات:

♥ البروتين كيناز PK: المسؤول عن فسفرة العامل الذي يحصر التشكل البدئي للسلسلة الببتيدية.

♥ الفوسفودي استراز PDI: الذي يقوض النوكليوتيدات الانتهازية للـ tRNA.

♥ الأنزيمات التي تفعل RNAase.

أهم المركبات المتوفرة من الانترفيرونات:

♥ Interferon alpha-2b recombinant (Introna*, Viraferon*) وهي الخيار الأول لعلاج التهابات الكبد B و C.

♥ Peginterferon alpha-2b recombinant (Viraferon-PEG*)

♥ Interferon alpha-2a recombinant (Roferon- A*)

♥ Peginterferon alpha-2a recombinant (Pegasys*)

الاستعمالات السريرية (الاستطبابات):

♥ التهاب الكبد المزمن B والتهاب الكبد المزمن C

اللامفيدين - Lamivudine (Epivir*)

يُستخدم كعلاج مساعد في التهابات الكبد.

له مشابه للسيتيدين cytidine، تتم فسفرته في الخلايا الكبدية حيث يثبط أنزيم التناسخ

المعكوس reverse transcriptase والـ DNA polymerase.

له آليتين: 1- تثبيط أنزيم التناسخ العكوس 2- تثبيط الدنا بوليميراز

⁹ <https://en.wikipedia.org/wiki/Interferon#Function> هام جدا جدا يُنصح بمشاهدته.

الاستعمالات السريرية:

♥ فعال ضد فيروس التهاب الكبد B (HBV) وفيروس الايدز (HIV).

الحرائك الفارماكولوجية:

♥ يُعطى عن طريق الفم (توافره الحيوي 80-85 %) ونصف عمره 5-7 ساعات وهو يطرح عن طريق الكلية.

مضادات الاستطباب:

♥ الحمل في الثلث الأول، الإرضاع، التحسس للمركب (سلايد).

التأثيرات الجانبية:

♥ تعب عام، صداع، غثيان، إقياء، ألم بطني، إسهال (سلايد).

الفيدارابين - Vidarabine (Vira-A*)

مضاد فيروسي من عائلة النوكليوزيدات البورينية وهو يثبط اصطناع الـ DNA الفيروسي.

الاستعمالات السريرية:

♥ فعال ضد الفيروسات التي تحوي DNA خاصة فيروس التهاب الكبد B (HBV).

♥ لكنه يؤثر أيضاً على فيروسات الحلأ HSV والحمق VZV.

♥ استعماله محدود في الأخماج الجهازية حيث استبدل بالانترفيرون في معالجة التهاب الكبد B و الـ Acyclovir في معالجة فيروسات الحلأ.

الحرائك الفارماكولوجية:

♥ يُستعمل عن طريق الوريد في معالجة الأخماج الشديدة بالـ HSV (يمكن أن يكون بديل للأسيكلوفير) ويُطرح عن طريق الكلية.

مضادات الاستطباب:

♥ الحمل، الإرضاع، التحسس للمركب.

التأثيرات الجانبية (الدكتور نوّه أنهم نوعيين لهذا الدواء):

♥ آلام عضلية منتشرة أو مركزة في الطرفين السفليين وتكون عادة متوسطة الشدة وتترجع تلقائياً خلال بضعة أسابيع.

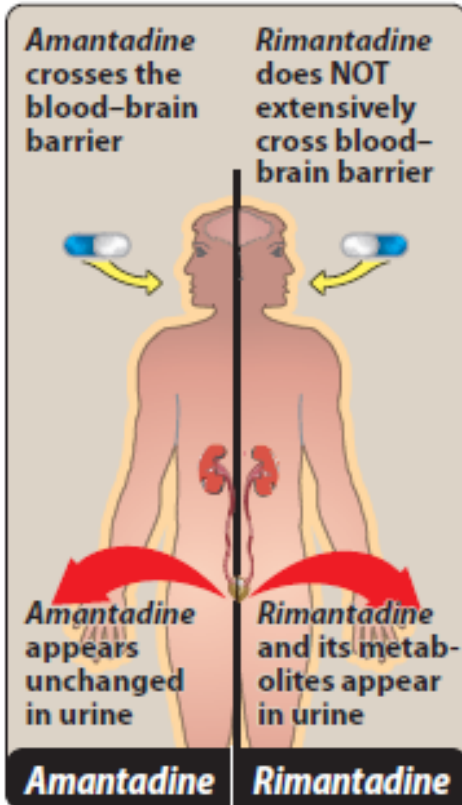
الأدوية المضادة لفيروسات الانفلونزا

- أمانتادين (Amantadine (Mantadix*))
 - ريمانتادين (Rimantadine (Flumadine*))
 - زاناميفير (Zanamivir (Relenza*))
 - أوسيلتاميفير (Oseltamivir (Tamiflu*))
- انفلونزا A {
انفلونزا A و B {

■ **أمانبي و ريمنا و زينة ناموا** بالغابة، راحوا الصبح بدهن يعبوا مي قام **سلتوا بالبير** وصار معن **انفونزا**.

■ أمانبي: Amantadine ، ريمنا: Rimantadine ، زينة+ناموا: Zanamivir ، سلتوا بالبير: Oseltamivir

الأمانتادين Amantadine و الريمانتادين Rimantadine



✳ تتداخل مع المراحل الأولى من تناسخ فيروس (خاصة نزع الغلاف البروتيني) وتثبطه في الانفلونزا A وفيروسات الحصبة الألمانية (التحام الفيروس مع خلية المضيف واختراقه للخلية عن طريق الاحتساء الخلوي وتحرر جزيئات الفيروس).

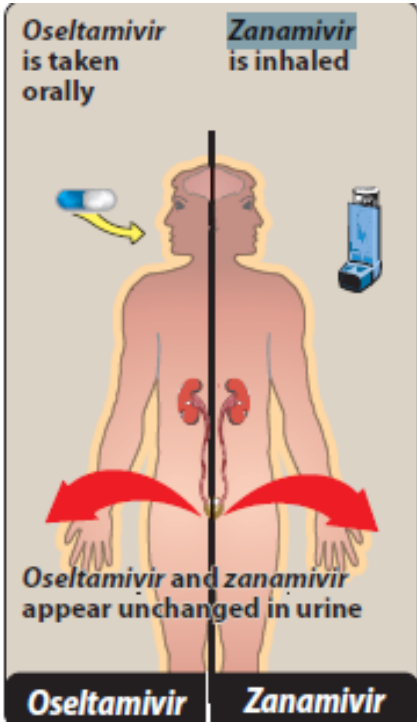
✳ آلية التأثير غير معروفة.

✳ تستعمل بشكل وقائي ضد الانفلونزا A في أماكن التجمعات وعند الأشخاص ذوي الخطورة العالية وذلك بالمشاركة مع اللقاح.

✳ تنقص الأعراض في 80% من الحالات إذا أعطيت خلال 48 ساعة من ظهور الأعراض.

❖ لا تختلف فعالية الريمانتادين Rimantadine عن الأمانتادين Amantadine لكن نصف عمره الحيوي أطول ولا حاجة لتعديل الجرعة عند مرضى القصور الكلوي.

أوسيلتاميفير Oseltamivir و زاناميفير Zanamivir



- ❖ تثبط هذه الأدوية neuraminidase الموجود على سطح الفيروس مما يؤدي إلى:
 - نقص تناسخ الفيروس.
 - تخفيف الأعراض وإنقاص مدة المرض وإمكانية نقل العدوى.
- ❖ تؤثر على فيروسات الانفلونزا A و B وتكون أكثر فعالية إذا أعطيت خلال 24 ساعة من بدء الأعراض.
- ❖ الأسيلتاميفير Oseltamivir هو طليعة دواء يستعمل فموياً ويتفعل في الجهاز الهضمي والكبد.
- ❖ الزاناميفير Zanamivir يعطى بالاستنشاق الفموي، ويطرح في البول بشكله الفعال (بدون استقلاب).
- ❖ مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، الأطفال دون 12 سنة (سلايد).

الأدوية المعالجة المضادة لفيروس الايدز AIDS

- ❖ **الهدف المثالي** هو الوقاية من الخمج من جهة وشفاء الخلايا المصابة من جهة أخرى، لكن اندخال DNA الفيروسي ضمن جينوم المضيف يجعل هذا الهدف صعباً (لذلك سمّي الهدف مثالياً).
- ❖ **الهدف عملياً** هو السيطرة على الخمج عن طريق منع تناسخ الفيروس حيث يبقى الخمج كامناً.
- ❖ إن الأهداف المحتملة للمعالجة تأتي مباشرةً من دورة تناسخ الفيروس (أي المراحل التي يمكن للدواء أن يؤثر فيها على الفيروس):
 - تثبيط الالتحام fusion بين فيروس HIV والخلايا المناعية CD4+ (مثبطات الدخول).
 - تثبيط أنزيم التناسخ المعكوس (مثبطات نوكليرازية أو غير نوكليرازية).
 - تثبيط عملية تركيب البروتينات الفيروسية (مثبطات البروتياز PI).
 - تثبيط عملية تكامل DNA الفيروسي (مثبطات اندماج الفيروس).

يمكننا أن نتداخل بمراحل تطور الفيروس المختلفة للتأثير عليه وتثبيطه.

تذكرة خارجية بآلية انتساخ فيروس الأيدز من أجل فهم مواضع عمل الأدوية المضادة له:

يمر فيروس الأيدز بعدة مراحل حتى يتم انتساخه:

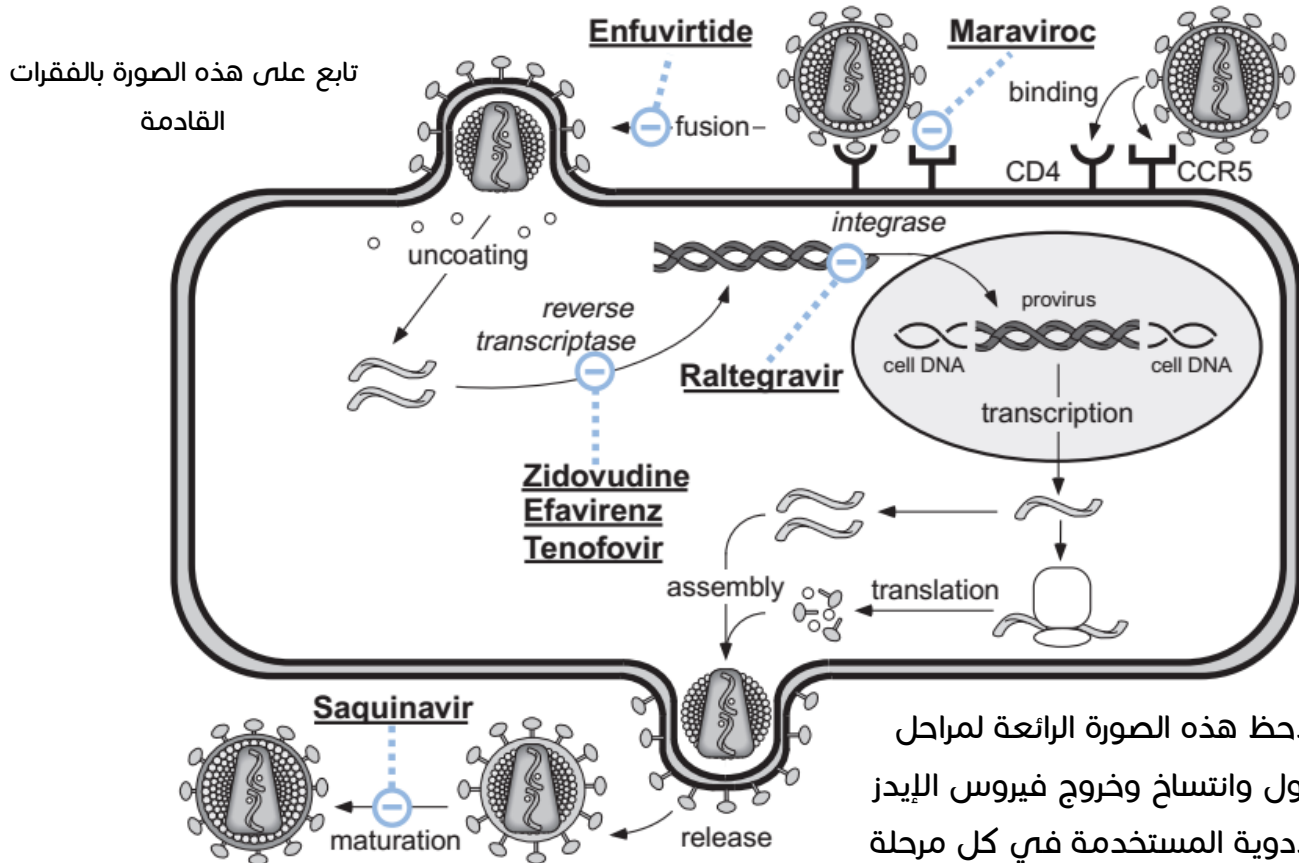
يرتبط فيروس الأيدز بمستقبلات على الخلايا التائية المساعدة (CD4) ليندخل بعدها داخل الخلية.

يقوم إنزيم فيروسي هو إنزيم التناسخ المعكوس reverse transcriptase بتحويل الـ HIV RNA إلى HIV DNA لينتقل الأخير بدوره إلى داخل نواة الخلية الهدف.

يقوم إنزيم فيروسي آخر وهو الـ Integrase بربط HIV DNA بـ DNA الخلية الهدف، ليتم بعدها عملية انتساخ الـ DNA ومن ثم تشكيل سلاسل بروتينية طويلة تعتبر الحجر الأساس لتكوّن الفيروس فيما بعد.

يتم تجميع البروتينات المتشكلة والـ HIV RNA لتشكيل فيروس غير ناضج وغير مخمّج ويُطلق خارج الخلية.

يقوم الأنزيم الفيروسي Protease بتقطيع السلاسل البروتينية إلى بروتينات أصغر ليتشكل الفيروس الناضج القادر على إخماج خلايا جديدة.



لاحظ هذه الصورة الرائعة لمراحل دخول وانتساخ وخروج فيروس الإيدز والأدوية المستخدمة في كل مرحلة

-

1. المثبطات النوكليوزيدية (النوكليوتيدية) لأنزيم التناسخ المعكوس (NRTIs):

* زيدوفودين Zidovudine

* أباكافير Abacavir

* زالسيتابين Zalcitabine

* لاميفودين Lamivudine

* ديدانوزين Didanosine

* تينوفوفير Tenofovir

* ستافودين Stavudine

* ايمتريسيتابين Emtricitabin

▪ **زيدو** وصلّ اختو عند **الكوافير** يلي ببعد **متر عن بيتن** وبعدا راح عند ستو بالشارع **المعاكس**، راح **زل لسانو** جنب ستو وخبرها عن **الديدان** يلي طلعا **باللحمة** و **التين** **والأغراض** يلي جابن من يومين.

▪ زيد: Zidovudine ، الكوافير: Abacavir ، متر عن بيتن: Emtricitabin ، زل لسانو: Zalcitabine ، الديدان: Didanosine ، اللحمة: Lamivudine ، التين: Tenofovir ، الأغراض (staff): Stavudine ، المعاكس: ثبط أنزيم التناسخ المعكوس.

2. المثبطات غير النوكليوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس (NNRTIs):

* إيفافيرينز Efavirenz

* ديلافيردين Delavirdine

* إترافيرين Etravirine

* نيفيرابين Nevirapine

▪ **إيفا** و **نيفين** ربو رحلة إكسترا ليحضروا عرض **الدلافين** بالشارع **المعاكس** لبيتن و**ما أخذوا معن زين**.

▪ إيفا: Efavirenz ، نيفين: Nevirapine ، الدلافين: Delavirdine ، المعاكس + ما أخذو زين: مثبطات غير نكليوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس.

3. مثبطات البروتياز (PI) protease:

* دارونافير Darunavir

* إندينافير Indinavir

* أمبرينافير Amprenavir

* ريتونافير Ritonavir

* تيرانافير Tipranavir

* ساكوينافير Saquinavir

* أتانافير Atazanavir

* فوسامبرينافير Fosamprenavir

* لوبينافير + ريتونافير Lopinavir + Ritonavir

* نيلفينافير Nelfinavir

▪ جميع مثبطات البروتياز تنتهي بـ **navir**.

هناك مجموعتان جديدتان:

4. مثبتات الدخول

5. مثبتات اندماج الفيروس

لنتكلم عن كل مجموعة من المجموعات السابقة..

أولاً: المثبطات النوكليوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس● أولى الأدوية المضادة للفيروسات الارتجاعية retrovirus وهي فعالة ضد $HIV_{1,2}^{10}$.● مشابهاً للأسس النوكليوتيدية **وتحتاج لعملية الفسفرة** داخل الخلية لكي تصبح فعالة

حيث تثبط أنزيم التناسخ المعكوس Reverse transcriptase الأمر الذي يمنع اصطناع DNA الفيروسي.

● تُطرح هذه الأدوية بصورة رئيسية عن طريق الكلية وبالتالي يجب تعديل الجرعة في حال وجود

قصور كلية **(باستثناء Abacavir لا يُطرح عن طريق الكلية).**

● تُعدّ المقاومة لهذه المركبات شائعة عند مرضى الايدز المتقدم بسبب حدوث طفرات في أنزيم

التناسخ العكوس Reverse transcriptase.

الزیدوفودین - Zidovudine (AZT¹¹)(Retrovir*)

● من أوائل الأدوية المستخدمة لعلاج الأيدز.

● مشابه **للبيريميدین pyrimidine** وهو لا يزال كثير الاستعمال.

● يعطى عن طريق الفم (توافره الحيوي 65 %) أو بالتسريب الوريدي.

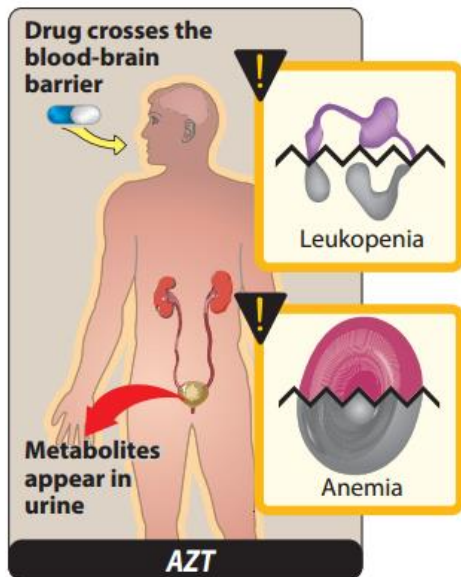
● ينتشر بشكل جيد (السائل الدماغي الشوكي، المشيمة).

● نصف عمره الحيوي قصير (1-3 ساعات) (سلايد).

● يستقلب في الكبد ويطرح عن طريق الكلية (80 %).

التأثيرات الجانبية (سلايد):

● دموية: فقر دم، نقص العدلات.



¹⁰ هنالك العديد من الفوارق بينهما، ف-HIV-1 واسع الانتشار، سريع التقدم، يفعل جهاز المناعة بشكل كبير على عكس الآخر وللاستزادة ننصح

بتصفح الرابط التالي <https://www.stdcheck.com/blog/the-differences-between-hiv-1-and-hiv-2>

¹¹ AZT (Azidothymidine)

لهضمية: غثيان، إقياء، آلام بطنية، إسهال، نقص شهية.
له عامة: وهن عام، صداع، ألم عضلي.

الستافودين - Stavudine (d4T)(Zerit*)

مشابه نوكلوزيدي للثيميدين Thymidine ويثبط أنزيم التناسخ المعكوس للـHIV.

يُمتص غالباً بشكل كامل بعد الإعطاء الفموي (لا يتأثر بالطعام).

يتوزع في مختلف الأنسجة بما فيها السائل الدماغي الشوكي.

يُطرح عن طريق الكلية (حوالي 50%).

التأثيرات الجانبية: اعتلال أعصاب محيطي، التهاب بنكرياس¹²، اضطرابات هضمية (غثيان، ألم بطني، إسهال)، اضطرابات دموية معتدلة.

مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، سوابق اعتلال أعصاب محيطي، قصور كبدي شديد، قصور كلوي.

استراتيجية استعمال المثبطات النوكليوزيدية:

✳ تعتبر المثبطات النوكليوزيدية مسؤولة عن انخفاض عدد الفيروسات، وهذا التأثير عابر مع إمكانية ظهور المقاومة.

✳ نلجأ غالباً لمشاركة هذه الأدوية فيما بينها أو مع مثبطات البروتياز (هام).

✳ تم تطوير مشاركات ثابتة بين المثبطات النوكليوزيدية نفسها بهدف إنقاص عدد مرات تناول الدواء وتعزيز عملية الالتزام بتناول الأدوية¹³:

Zidovudine (AZT) + Lamivudine = Combivir*

Zidovudine (AZT) + Lamivudine + Abacavir = Trizivir*

✳ يمكن تعديل الجرعة حسب نتائج المعالجة من خلال عدد الفيروسات viral load وعدد اللمفاويات CD4+.

✳ بظهور النتائج بعد المعالجة تجب المراقبة السريرية والمراقبة البيولوجية.

■ هذه المشاركات الدوائية تساعد المريض على الالتزام بالدواء لأن عدد الحبوب الدوائية التي سيتناولها أقل، فضلاً على أن يتناول عدة حبوب يومياً ولا يلتزم بالمعالجة.

12 في حال ظهوره نوقف الدواء فوراً.

13 نوه الدكتور أننا لسنا مطالبين بالأسماء التجارية والأهم هو مبدأ المشاركة لتخفيف من عدد مرات تناول الدواء.

ثانياً: المثبطات غير النوكليوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس

فعّالة فقط ضد HIV1 وهي تثبط أنزيم التناسخ المعكوس reverse transcriptase بارتباط مباشر مسببة اضطراباً في الموقع المحفز للأنزيم.

أهم أدوية هذه المجموعة:

- إيفافيرنز (Efavirenz (Sustiva*))
- نيفيرابين (Nevirapine (Viramune*))

تتميز بأنها تُستقلب بالسيتوكروم P450 3A4، وتُطرح عن طريق الكلية.

أهم التأثيرات الجانبية: اندفاعات جلدية ومخاطية (Nevirapine)، التهاب كبد، دوار، اضطراب في النوم (Efavirenz).

- بعد ما راحوا **نيفين** و **إيفا** عالعرض، نيفين صار معا مرض جلدي و إيفا داختر من حركة الدلفين و ماعاد قدرت تنام.

نيفيرابين - Nevirabine (من السلايدات)

- مشابه غير نوكليوزيدي لأنزيم التناسخ المعكوس للـ HIV1
- يعطى عن طريق الفم ولا يتأثر امتصاصه بالطعام.
- يعبر إلى السائل الدماغي الشوكي والمشيمة وإلى حليب الأم.
- نصف عمره 20-30 ساعة وهو يطرح عن طريق الكلية (80%).
- يستعمل في الأخماج البدئية بالـ HIV1 بالمشاركة مع المثبطات النوكليوزيدية.
- ينبه السيتوكروم P450 وبالتالي يزيد استقلاب العديد من الأدوية:

Oral contraceptive

Metronidazole

Ketoconazole

Theophylline

Methadone

Warfarin

Quinidine

يجب وقف العلاج في حال ظهور:

- اضطرابات شديدة في الأنزيمات الكبدية (بإستثناء γ -GT)
- طفح جلدي شديد (تتاخر Stevens-Johnson) مترافق مع علامات عامة.



Stevens-Johnson syndrome

تتاخر Stevens-Johnson

ثالثاً: مثبطات البروتياز Protease inhibitors

- تؤثر على HIV 1, 2 بنسب متفاوتة حسب المركب.
- مثبطات نوعية وقابلة للعكس للبروتياز مما يؤدي إلى إنتاج جزيئات فيروسية غير ناضجة لا تسبب الخمج.
- تقوي تأثير المثبطات النوكليوزيدية على تكاثر الفيروس الأمر الذي أدى إلى ظهور المعالجة الثلاثية (دواءان من المثبطات النوكليوزيدية مع دواء مثبط للبروتياز).
- يجب عدم استعمالها لوحدها بسبب الظهور السريع للمقاومة كما تتطور المقاومة أيضاً عند الانقطاع عن تناول الدواء.

● أهم مثبطات البروتياز PI

- اندينايفير (Crixivan*) Indinavir
- ريتونايفير (Norvir*) Ritonavir
- ساكوينافير (Invirase*- Fortovase*) Saquinavir
- نيلفينافير (Viracept*) Nelfinavir
- أمبرينافير (Agenerase*) Amprenavir
- لوبينايفير + ريتونايفير (Kaletra*) Lopinavir+Ritonavir

نيلفينافير - Nelfinavir (Viracept*)

- ✧ مثبط قوي للبروتياز، جيد التحمل مع قليل من التداخلات الدوائية.
- ✧ يُعطى عن طريق **الفم** (80%) وينتشر بشكل جيد في مختلف الأنسجة.
- ✧ يرتبط بشدة ببروتينات البلازما ونصف عمره الحيوي حوالي 5 ساعات.
- ✧ يُستقلب في الكبد ويطرح بشكل رئيسي عن طريق **البراز**.
- ✧ يُستعمل في مختلف مراحل الخمج بال-HIV بما فيها بعد التعرض للفيروس.
- ✧ يُعتبر **الإسهال** أكثر التأثيرات الجانبية شيوعاً.

مضادات الاستطباب: الحمل، الإرضاع، التحسس للمركب

احتياطات الاستعمال:

- قصور الكبد (إنقاص الجرعة).
- الداء السكري (مراقبة سكر الدم).
- الناعور (خطر حدوث نزف).

فيديوهات مفيدة جداً لفهم آلية عمل بعض الأدوية المضادة لفيروس الإيدز



المثبطات النكليوزيدية لأنزيم
التناسخ المعكوس

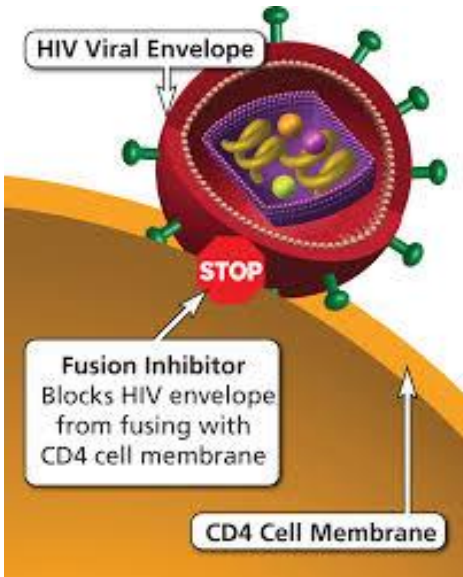


المثبطات غير النكليوزيدية
لأنزيم التناسخ المعكوس



مثبطات البروتياز

رابعاً: مثبطات الدخول Entry inhibitors



● مجموعة جديدة من الأدوية المضادة لفيروس الإيدز AIDS تعتمد آلية تأثيرها على:

● تثبيط عملية التحام الفيروس بالخلية المضيفة fusion inhibitors: إنفوفيرتين Enfuvirtide (Fuzeon*) يُعطى حقناً تحت الجلد وهو باهظ الثمن.

● تثبيط عملية دخول الفيروس إلى داخل الخلية المضيفة (مارافيروك Maraviroc): يُعطى عن طريق الفم وهو يثبط جملة السيبتوكروم P450.

● يجب إنقاص جرعة Maraviroc (Selzentry*) عند مشاركته مع مثبطات البروتياز.

خامساً: مثبطات اندماج الفيروس Integrase inhibitors

● يُعتبر رالتيفرافير Raltegravir (Isentress*) الدواء الأول في هذه المجموعة الجديدة من الأدوية المضادة لفيروس الإيدز AIDS.

● يثبط Raltegravir المرحلة الأخيرة من اندماج DNA الفيروسي (integration) في DNA الخلية المضيفة.

● يُعطى عن طريق الفم مرتين يومياً (نصف عمره الحيوي 9 ساعات تقريباً).

ملاحظات عامة حول معالجة الايدز:

- ✎ تكون المعالجة متعددة polytherapy في الأغلبية الساحقة من الحالات بهدف تجنب ظهور المقاومة وتعزيز التأثير المضاد للفيروسات.
- ✎ يعتمد اختيار الأدوية على:
 - المرض: المريض يُعالج للمرة الأولى أو عولج سابقاً.
 - المريض: قصور كلية، الأدوية المشاركة، الحمل، ..
 - ظروف العدوى: إصابة حديثة أم قديمة.
- ✎ يتم الحكم على فعالية المعالجة من خلال التطور السريري والبيولوجي بمساعدة عدد الفيروسات viral load وعدد اللمفاويات CD4+.
- ✎ إنَّ تحمل المعالجة والتزام المريض بتناول الأدوية يعتبران من النقاط الأساسية:
 - تأثيرات غير مرغوبة وأحياناً وقف المعالجة.
 - ظهور المقاومة.

جدول هام عرضه الدكتور *-*

الدواء البديل	الدواء المختار	الفيروس
Foscarnet, Cidofovir	Gancyclovir	CMV
Lamivudine (مشاركة)	Interferon alpha-2b	HBV, HCV
Foscarnet, Gancyclovir	Acyclovir	HSV
Foscarnet	Acyclovir	VZV
Rimantadine	Amantadine	Influenza-A
Zanamivir	Oseltamivir	Influenza-A, B
Foscarnet	Acyclovir	RSV
2NRTIs+NNRTIs	2NRTIs+PI	HIV



Overview

الأدوية المضادة لفيروسات الحلا

التأثيرات الجانبية والاحتياطات	الحرائك الفارماكولوجية	التركيب	الدواء
قصور كلوي، سمية عصبية.	ACV موضعياً أو فمويًا. VCV فمويًا.	مشابه غير حلقي للغوانوزين	ACV + VCV
تجنب الحقن تحت الجلد والحقن العضلي.	يُعطى عن طريق الفم وبالتسريب الوريدي		Gancyclovir
يجب زيادة الوارد من الفوسفور والبوتاسيوم للحد من اضطراب الشوارد	يُعطى عن طريق الوريد	مشابه للبيروفوسفات	Foscarnet
بيلة بروتينية، نقص عدلات، حمى	يُعطى عن طريق الوريد يمكن حقنه موضعياً في الخط الزجاجي (بين العدسة والشبكية). يُشرك مع الـ Probenecide لإنقاص السمية الكلوية.	مشابه للسيتيدين	Cidofovir
<p>⚠️ تطرح عن طريق الكلية وبالتالي تجنب استعمالها في القصور الكلوي.</p> <p>⚠️ جميعها تحتاج لفسفرة لتفعيلها ماعدا Foscarnet.</p>			
الأدوية المضادة للتهاب الكبد A,B			
عدم استعماله بشكل مطلق عن الحمل و الإرضاع	يُعطى عن طريق الفم	مشابه للغوانوزين	Ribavirin
عدم الاستعمال في حال الحمل والإرضاع أو التحسس للمركب.	يُعطى عن طريق الفم	مشابه للسيتيدين	Lamivudine

التأثيرات: آلام عضلية منتشرة في الطرفين السفليين. يُمنع إعطاؤه عند الحمل و الإرضاع أو التحسس للمركب.	يُعطى عن طريق الوريد	من عائلة النكليوزيدات البورينية	Vidarabine
-	تنتج من قبل WBC وأرومات الليفوالخلايا المناعية	جليكوبروتينات	Interferon

الأدوية المضادة لفيروس الإيدز

المثبطات النكليوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس				
معلومات أخرى	التأثيرات الجانبية	طريقة الإعطاء	التركيب	الدواء
ينتشر في السائل الدماغي الشوكي و عبر المشيمة	دموية، هضمية، عامة	عن طريق الفم	مشابه للبيرميدين	Zidovudine
عدم استعماله عند الحمل و الإرضاع. الأطفال دون 6 أشهر التهاب البنكرياس. اعتلال أعصاب محيطي.	اعتلال أعصاب محيطي. التهاب بنكرياس قد يكون مميتاً (لذلك عند حدوثه يجب وقف الدواء فوراً). اضطرابات هضمية.	عن طريق الفم	مشابه نوكليريديني للتيميدين	Stavudine

المثبطات غير النكليوزيدية لأنزيم التناسخ المعكوس

يجب وقف علاجه في حال ظهور (تناذر Stevens-Johnson)	ينبه السيتوكروم P450 وبالتالي يزيد استقلاب العديد من الأدوية.	عن طريق الفم	-	Nevirapine
مثبطات البروتياز				
يُسْتَقْلَب في الكبد ويطرح بشكل رئيسي عن طريق <u>البراز</u>	الإسهال هو العرض الرئيسي.	عن طريق الفم		Nelfinavir

الدواء	آلية العمل
Amantadine / Rimantadine / Enfuvirtide / Maraviroc	مثبطات الدخول ونزع الغلاف البروتيني
Acyclovir / Valacyclovir / Famciclovir / Penciclovir / Gancyclovir / Valganciclovir / Foscarnet / Cidofovir / Vidarabine	مثبطات DNA Polymerase
Zidovudine / Didanosine / Stavudine / Tenofovir / Abacavir	NRTI
Nevirapine / Efavirenz	NNRTI
Saquinavir / Nelfinavir	PI
Zanamivir / Oseltamivir	مثبطات الإطلاق
Raltegravir	مثبطات اندماج DNA الفيروسي بـ DNA الخلية
Lamivudine يعمل كـ NRTI ومثبط لـ DNA polymerase	

فيديوهات كابلان للأدوية المضادة للفطور (المحاضرة السابقة):

- Pharm_05_Raymon_Ch02c_OthAntifung
- Pharm_05_Raymon_Ch02b_Azoles
- Pharm_05_Raymon_Ch02a_Polynes

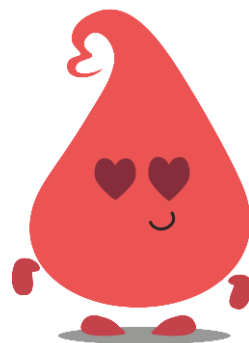
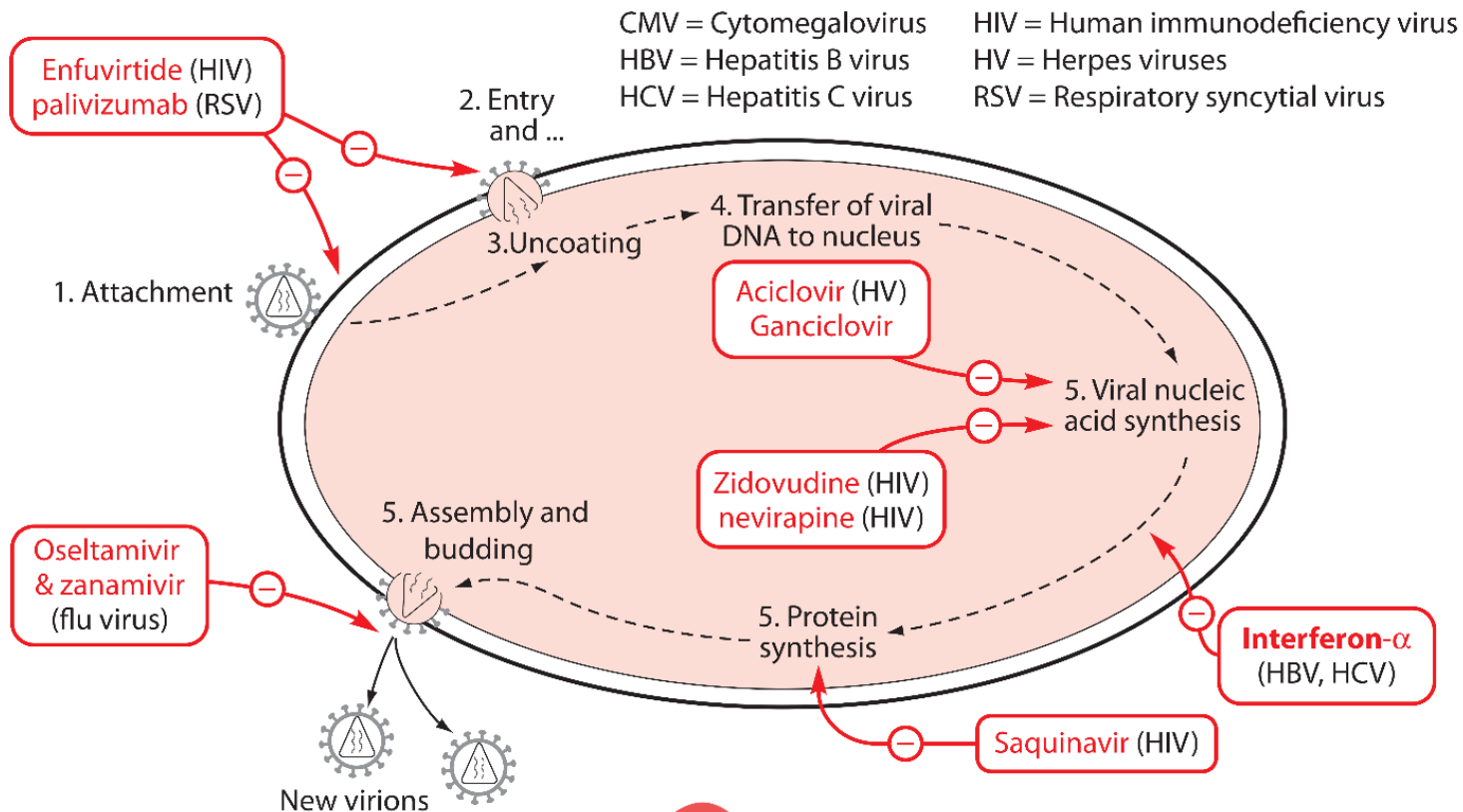
فيديوهات كابلان للأدوية المضادة للفيروسات + فيروس HIV:

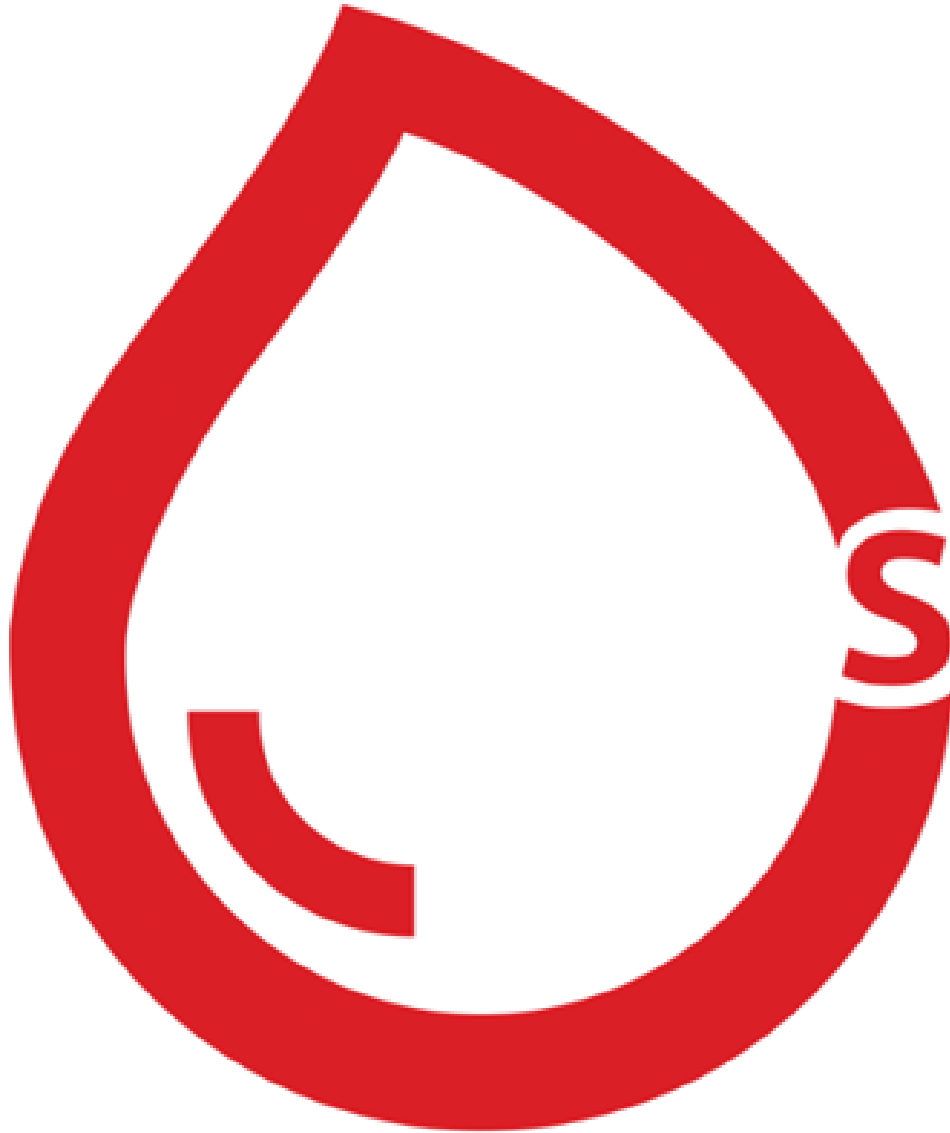
- Pharm_05_Raymon_Ch03d_OthAntivirals
- Pharm_05_Raymon_Ch03b_TreatHIV

إلى هنا تنتهي محاضرتنا *-*

نترككم مع هذه الصورة التي تلخص مجموعات الأدوية السابقة و المرحلة التي تقوم بتثبيطها

A schematic diagram of virus infection of a mammalian cell





RBCs

الصادات الحيوية (1)



د. سفير حبيب

22

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم * *

ننتقل اليوم إلى بحث هام جداً في مادة علم الأدوية، ألا وهو بحث الصادات الحيوية، حيث سنتناول هذا البحث على مدى محاضرتين، تتضمن المحاضرة الأولى مبادئ عامة عن المعالجة بصادات، أما المحاضرة الثانية فسنتناول فيها الصادات واستعمالاتها بشيء من التفصيل، فلنبداً..

الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	المعالجة الكيميائية وتصنيف الجراثيم
3	آلية تأثير المضادات الحيوية
4	تصنيف المضادات الحيوية
6	تصنيف المضادات الحيوية حسب طبيعة التأثير الدوائي
7	التأثيرات الفارموديناميكية للصادات
8	الحرائك الفارماكولوجية للصادات
10	القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية
14	المضادات الحيوية والحمل
15	مراقبة المعالجة بالمضادات الحيوية
16	فشل المعالجة بالمضادات الحيوية
17	أسباب فشل المعالجة بالمضادات الحيوية
18	مبادئ أساسية في المعالجة بالصادات

المعالجة الكيميائية Chemotherapy

⇨ هناك نوعان من المعالجة الكيميائية:

A. المعالجة بالأدوية المضادة للأحياء المجهرية.

B. المعالجة بالأدوية المضادة للسرطانات.

⇨ المعالجة المضادة للأحياء المجهرية:

1. مضادات الجراثيم (المضادات الحيوية) Antibacterial Drugs.

2. الأدوية المضادة للفيروسات Antiviral Drugs.

3. مضادات الأولي Antiprotozoal Drugs.

4. مضادات الديدان Anthelmintic Drugs.

سوف نتحدث في محاضرتنا اليوم عن مضادات الجراثيم (المضادات الحيوية)

مقدمة:

تصنيف الجراثيم

كما يتميز الجرثوم بوجود الغشاء السيتوبلازمي والجدار الجرثومي (الذي يعتبر هاماً جداً نظراً لأنه

هدف مهم للمضادات الحيوية التي تعمل على تثبيط اصطناع هذا الجدار للقضاء على الجرثوم).

كما تصنف الجراثيم إلى عدة أنواع حسب:

1. صفات التلون بال Gram:

- إيجابية الغرام Gram positive.
- سلبية الغرام Gram negative.

2. المورفولوجيا:

- المكورات Coccus.
- العصيات Bacillus.

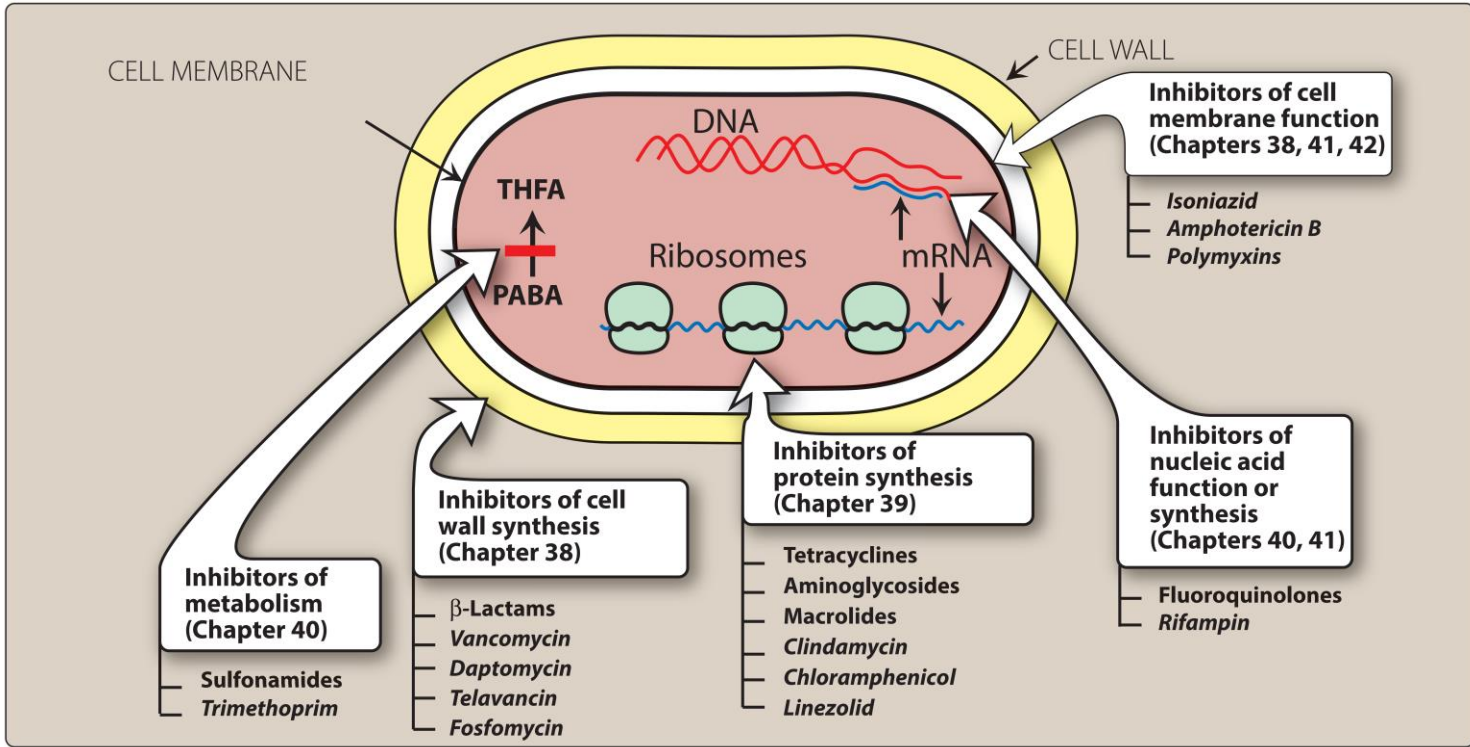
3. الحاجة للأكسجين:

- هوائية Aerobic.
- لا هوائية Anaerobic.

آلية تأثير المضادات الحيوية

هناك عدة آليات يمكن أن تؤثر بها المضادات الحيوية على الجراثيم:

المضادات الحيوية	آلية ومكان التأثير
β -Lactams, Glycopeptides, Fosfomycine	تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي
Nystaines, Amphotericin B, colistine, polymyxin, Isoniazid	تثبيط وظيفة الغشاء السيتوبلازمي للخلية الجرثومية
Aminosides, Macrolides, cyclines, Fusidic Acid	تثبيط اصطناع البروتينات
Quinolones, Sulfamides, Rifampicin	تثبيط الاستقلاب الجرثومي
Fluoroquinolones, Rifampin	تثبيط اصطناع أو وظيفة الحمض النووي



تصنيف بعض المضادات الحيوية بحسب موقع تأثيرها.

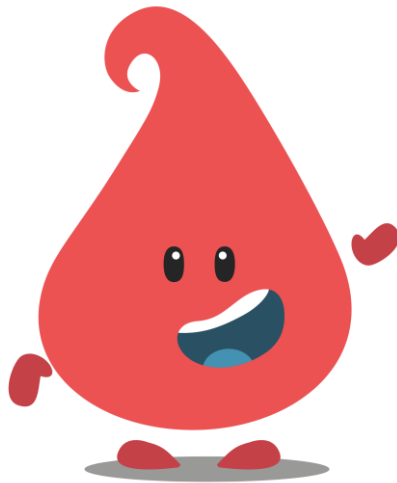
تصنيف المضادات الحيوية

كما تصنف المضادات الحيوية حسب:

- **البنية الكيميائية.**
- **آلية التأثير** (تؤثر على الجدار الجرثومي أو الغشاء السيتوبلازمي أو على الاستقلاب....).
- **موقع التأثير.**
- **طيف التأثير الجرثومي.** (تبدل دائم بسبب تطور المقاومة بسرعة وظهور السلالات المقاومة).

شروط تأثير المضادات الحيوية ومقاومتها الجرثومية

آليات المقاومة المكتسبة تجاه المضادات الحيوية	شروط فعالية المضادات الحيوية
عدم دخول الصادة إلى الجرثوم.	دخول الصادة إلى الجرثوم.
تخرب الجزيء الهدف (تغير في جهة التثبيت أو تخرب الهدف).	وجود الجزيء الهدف (الجدار الخلوي أو الغشاء أو البروتينات أو الـ DNA...).
تعطيل الصادة بالإنزيمات مثل الـ β -Lactamases التي تخرب مجموعات الـ β -Lactam.	وصول الصادة بشكلها الفعال إلى الهدف (أي الوصول إلى تركيز مناسبة إما لقتل الجرثوم أو تثبيط نموه ¹).
خروج الصادة من الجرثوم وعدم بقائها بتركيز كافٍ بتماس الهدف.	بقاء الصادة بتركيز كافٍ ولفترة كافية على تماس الهدف.



¹ يجب أن تكون هذا التراكيز المناسبة أعلى من الحد الأدنى للتأثير نظراً لأن ذلك يؤدي إلى تطور المقاومة بشكل سريع.

المقاومة الجرثومية للمضادات الحيوية

- ★ المقاومة الجرثومية للمضادات الحيوية هي تناقص أو اختفاء أو غياب فعالية المضادات الحيوية تجاه سلالة جرثومية معينة.
- ★ المقاومة الجرثومية للمضاد الحيوي هي عكس طيف تأثير² المضاد الحيوي.
- ★ نميز الأنواع التالية من المقاومة الجرثومية:
 - المقاومة الطبيعية: تكون الجراثيم غير حساسة للمضاد الحيوي وهذا يعود إلى الصفات الوراثية لنوع الجرثومة.
 - المقاومة المكتسبة: ظهور مقاومة جرثومية لفعل المضاد الحيوي من قبل جرثومة كانت تتأثر به "أي لم تكن الجرثومة تقاوم الصاد الحيوي طبيعياً".

أسباب المقاومة المكتسبة:

- A. تبدل في المادة الوراثية عن طريق الطفرة الصبغية، وتتم السيطرة عليه باستعمال أكثر من مضاد حيوي، فمثلاً في السل عادةً نتبع معالجة ثلاثية للتغلب على مشكلة المقاومة السريعة.
- B. نقل المادة الوراثية عن طريق البلاسميد، حيث ينجم عن زيادة عدد المضادات الحيوية المستعملة.

آليات المقاومة الجرثومية

- تخريب الدواء بالجرثومة.
- تبديل في مستقبل (هدف التأثير) الدواء الجرثومي.
- تناقص في دخول الدواء إلى الجرثومة (أي أنه لا يصل بكمية كافية).
- تتطور سبل استقلابية بديلة.
- فشل في استقلاب طليعة دوائية (أي أننا نعطي الدواء هنا على شكل طليعة Prodrug، إلى أن هذه الطليعة تفشل بالتحويل إلى الشكل الفعال أو أنها تتحول بكميات قليلة "غير كافية").
- خروج فاعل للدواء من الجرثومة (دخل الدواء بكميات كافية لكنه خرج بسرعة، في هذه الحالة تكون الفعالية ضعيفة وتتطور المقاومة نتيجة لذلك).

² طيف التأثير: هو مجموعة الجراثيم أو السلالات التي يؤثر عليها الصاد الحيوي.

ما الذي يجب معرفته قبل وصف المضاد الحيوي؟

- ← نوعية (طبيعية) التأثير الدوائي وطيف تأثير هذا الدواء (لكي يكون الصاد الموصوف فعالاً ضد الجراثيم الموجودة).
- ← آلية التأثير الدوائي والحرائك الفارماكولوجية (فمثلاً إذا كان الدواء لا يُمتص عن طريق الأنبوب الهضمي أو أن امتصاصه ضعيف أو أنه يتخرب في هذه الطريق فأتجنب إعطائه بهذا الطريق).
- ← آليات المقاومة الجرثومية.
- ← الاستعمالات السريرية (يجب أن يحيط الطبيب بالصادات المستعملة في كل حالة سريرية).
- ← التأثيرات غير المرغوبة (فمثلاً الأمينوزيدات Aminosides معروفة بسميتها الكلوية لذلك لا يجوز إعطائها لمريض يعاني من قصور كلوي).

تصنيف المضادات الحيوية حسب طبيعة التأثير الدوائي

كما تُصنف الصادات الحيوية حسب طبيعة التأثير الدوائي :-

✍ مبيدة للجراثيم Bactericidal

✍ مثبطة لنمو الجراثيم Bacteriostatic

المضادات الحيوية المثبطة لنمو الجراثيم	المضادات الحيوية المبيدة للجراثيم
Sulfamides	β -Lactams
cyclines	Aminosides
Chloramphenicol	Rifampicin
Macrolides	Vancomycin
Lincomycin	Isoniazid
Fusidic Acid	Fluroquinolones

ملاحظة: بعض الصادات يمكن أن تكون مبيدة لنوع معين من الجراثيم ومثبطة للنمو الجرثومي بالنسبة لنوع آخر.



التأثيرات الفارماكودينمائية للصادات

هناك ثلاثة معايير حول تأثير الصادات الحيوية، لا بدّ من الإلمام بها:

1. المعيار الأول أو مفهوم التركيز المثبط الأدنى

:Minimum inhibitory concentration (MIC)

هو التركيز الأدنى المثبط لنمو الجراثيم في الزجاج، وهو يحدد العتبة الدنيا لفعالية المضاد الحيوي (نستفيد منه عادةً في اختبار التحسس الجرثومي Antibiogram).

2. المعيار الثاني أو مفهوم التركيز القاتل الأدنى

:Minimum bactericidal concentration (MBC)

هو التركيز الأدنى المبيد أو القاتل للجرثوم والذي يترك $\geq 1000/1$ من اللقيحة الجرثومية بعد مرور 24 ساعة.

كما وبناءً على المفهومين السابقين يكون:

المضاد الحيوي مبيداً لأرومة جرثومية معينة عندما يكون الـ MBC قريباً من الـ MIC (الفرق بينهما صغير).

المضاد الحيوي مثبطاً لنمو الجرثوم عندما يكون الـ MBC أكبر بحوال 10-100 ضعف من الـ MIC.

3. المفهوم الثالث أو مفهوم التأثير ما بعد المضاد الحيوي

:Postantibiotic effect (PAE)

هو التأثير ما بعد المضاد الحيوي، حيث أنّ تأثير بعض الصادات يستمر حتى بعد خروجها من الجراثيم لفترة زمنية معينة، الأمر الذي يسمح بإطالة الفترات ما بين الجرعات الدوائية. فمثلاً نعطي جرعة واحدة من الأمينوزيدات كل 24 ساعة على الرغم من أنّها (على اختلاف أنواعها "أي الأمينوزيدات") ذات فترة تأثير أقلّ حتماً من 24 ساعة.

■ إنّ التأثير المبيد لبعض المضادات الحيوية (كالـ Fluroquinolones والـ Aminoglycosides) يبقى حتى لو تم سحب المضاد الحيوي من الوسط، وهذا يسمح بإطالة الفواصل ما بين الجرعات (من السلايدات).

اختبار التحسس الجرثومي Antibigram

جراثيم متوسطة بين الاثنين	جراثيم مقاومة لصادة	الجراثيم حساسة لصادة
تركيز الصادة في منطقة الإنتان قريبة من الـ MIC (أكبر أو أقل بقليل من الـ MIC) فيمكن عندها العمل على تحقيق الفعالية بزيادة المقدار	تركيز الصادة في منطقة الإنتان $MIC >$	تركيز الصادة في منطقة الإنتان $MIC <$
غير مرئية وتحتاج إلى اختبار التحسس	$< 50\%$ من الذراري المقاومة للصادة	$< 90\%$ من الذراري الحساسة للصادة

الحرائك الفارماكولوجية للصادات

1. الامتصاص الهضمي:

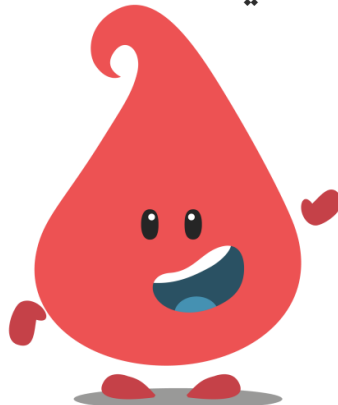
★ المضادات الحيوية التي تتخرب بحموضة المعدة لا تُستعمل بطريق الفم بلعاً (ومثالها البنسلين G).

★ المضادات الحيوية التي لا تمتص من الأنبوب الهضمي لا تُستعمل بطريق الفم بلعاً في معالجة الإنذانات الجهازية، (مثل الـ Aminoglycosides لا تُعطى عن طريق الفم إنما تُعطى حقناً عضلياً أو وريدياً).

■ لكنّ مثل هذه المضادات الحيوية "أي التي لا تُمتص من الأنبوب الهضمي" تُستعمل فقط بطريق الفم بلعاً لمعالجة الإنذانات الموضوعية في جهاز الهضم.

2. امتصاص المضادات الحيوية وأثره على مقدار طريق الإدخال:

★ يعرض الجدول أدناه تصنيفاً للمضادات الحيوية تبعاً لامتصاصها بالطريق الفموي (أي وفقاً للجهازية الحيوية بعد الامتصاص الفموي).



ذات جهازية حيوية ضعيفة أو معدومة	ذات جهازية حيوية متوسطة	ذات جهازية حيوية ممتازة
Glycopeptides Aminosides بعض الـ β -Lactams	β -Lactams Macrolides	Fluroquinolones Ciprofloxacin Rifampicine Sulfamides Imidazoles Cyclines Cotrimoxazole
<ul style="list-style-type: none"> الاستعمال بالطرق الخلالية. لا تُعطى عن طريق الفم. 	<ul style="list-style-type: none"> الطريق الخلالي أفضل من طريق الفم بلعاً. زيادة المقدار من طريق الفم بلعاً للحصول على الفعالية نفسها في الطرق الخلالية. اختيار طريق الإعطاء يتم حسب حالة المريض: <ul style="list-style-type: none"> ← ففي حال الحاجة لتراكيز عالية وسرعة في التأثير يتم استخدام الطرق الخلالية. ← أما في حال الحاجة لتركييز منخفضة يتم استخدام طريق الفم. 	<ul style="list-style-type: none"> طريق الفم بلعاً = الطرق الخلالية (لهما نفس التوافر الحيوي أي نفس الفعالية الدوائية). يُفضل طريق الفم بلعاً.

3. إطار المضادات الحيوية:

إطار كلوي مسيطر	إطار كبدي مسيطر
<ul style="list-style-type: none"> Glycopeptides Aminosides 	<ul style="list-style-type: none"> Macrolides Lincosanides Synergisitine

<ul style="list-style-type: none"> Fluroquinolones accept (Ciprofloxacin, Pefloxacin) β-Lactams 	<ul style="list-style-type: none"> Cyclines Pefloxacin Rifampicin Imidazoles
<ul style="list-style-type: none"> يجب دائماً حساب تصفية الكرياتينين قبل استعمال هذه المضادات الحيوية في حال قصور الكلية وتعديل الجرعة الدوائية تبعاً لمعدل تصفية الكرياتينين، أما في حال كان القصور الكلوي في مراحل متقدمة جداً فنلجأ حينها إلى وصف دواء ذو اطراح كبدي مسيطر. في³ قصور الكلية يمنع استعمالها أو يُباعد بين الجرعات إذا كان المضاد الحيوي ذو تأثير معتمد على التركيز أو إنقاص المقدار الوحيد بالتوافق مع التصفية. 	<p>لذلك يمنع استعمال هذه المضادات الحيوية في قصور الكبد.</p>

كيف يتم اختيار المضادات الحيوية المناسبة للحالة الإنتانية؟

القواعد الرئيسية لوصف المضادات الحيوية

7. تشخيص إنتان جرثومي:

- **ترفع حروري حاد معزول** دون براهين على منشئه الجرثومي **لا يتطلب** وصف المضادات الحيوية.⁴
 - فقط التشخيص السريري الدقيق يمكن أن يؤدي إلى وصف المضادات الحيوية.
 - يهدف وصف المضادات الحيوية إلى الشفاء عندما يكون:
- ← **موجهاً لإنتان جرثومي** مثبت سريرياً و/أو مخبرياً (مخبرياً أفضل).

³ من السلايدات.

⁴ لأن الالتهاب قد يكون فيروسي وبالتالي إعطاء المضاد الحيوي لا يُفيد في شي.

- ← أو يكون **التشخيص الجرثومي احتمالياً** (موقع الإنتان، البوابات....) بانتظار نتائج اختبار الزرع والتحسس الجرثومي (التي تحتاج "أي النتائج" من 48 إلى 72 ساعة كحد أدنى).
- ← أو بهدف إلى **وقاية من إنتان مؤكد في شروط محددة** (التهاب الشغاف، الجراحة، التهاب السحايا بالمكورات السحائية...).

2. إقرار الحاجة إلى وصف (الصادات):

- تبين الإحصاءات الدولية أن أكثر من 50٪ من الحالات التي توصف فيها الصادات ليست بحاجة إلى صادات (أي لاتوجد ضرورة لاستعمال الصادات).
- يؤدي استعمالها "الغير مرشد" إلى تأثيرات غير مرغوبة، و تأسيس المقاومة الجرثومية المكتسبة (وما يتبعها من مشاكل).

3. عزل الجرثوم:

- لا يتم بشكل روتيني ولكنه ضروري في الحالات التالية:

← الإنتانات الخطرة.

- ← **تعدد العوامل الممرضة** (اختبار تحسسها للمضادات الحيوية غير معروف) في التهاب الشغاف والتهاب السحايا والخراجات وعند المرضى ذوي المناعة المثبطة وفي السل وإنتانات المشافي بالجراثيم المقيمة (لكونها سلالات متعددة المقاومة للصادات) وفي حال وجود أجسام أجنبية....

4. اختبار المضاد الحيوي حسب (العامل الممرض):

- هناك بعض الصادات **ذات فعالية مضادة للجراثيم اللاهوائية**:
 ← إلاميدازولات Imidazoles، السكليينات Cyclines، الماكروليدات Macrolides، اللينكوزانيدات Lincosides.
- ← البيتا لالاكتامات عدا السيفالوسبورينات من الجيل الأول والأزرونام β -Lactams accept CG1 and Aztreonam.
- وهناك صادات أخرى **تؤثر على الجراثيم داخل الخلايا**:
 ← السكليينات والكينولونات المفلورة والماكروليدات واللينكوزانويديات Cyclines، Fluroquinolones, Macrolides, Lincosanides.

■ لذلك من المهم معرفة نوع الجرثوم لكي أختار المضاد الحيوي المناسب.

5. اختيار الصاد الحيوي حسب موقع الإنتان:

- وذلك لأنه من المهم انتشار المضادات الحيوية إلى موقع الإنتان.
- تناقص اللقيحة كما هو الحال في الخراجات (حيث نلجأ إلى التفريغ "سواء جراحي أو شعاعي" وأخذ عينة ودراستها).
- العمل على زيادة الفعالية وإنقاص خطر ظهور المقاومة.

6. اختيار المضاد الحيوي حسب المريض:

- يجب مراعاة حالة المريض ووظائفه الحيوية (الكبدية، الكلوية...)، حيث أننا نخشى:
 - ← استعمال المضادات الحيوية المبيدة ذات الطيف الواسع أو مشاركة أكثر من مضاد حيوي لتوسيع طيف التأثير عن المرضى ذوي المناعة المثبطة (حيث أننا نخشى من حدوث عدوى انتهازية بسبب جراثيم لا تسبب عدوى عادة).
 - ← الوزن والعمر (لمراعاة الجرعات الدوائية).
 - ← الأليرجيا (الحساسية للبنسلينات مثلاً أو للسفالوسبورينات⁵).
 - ← الوظيفة الكلوية والكبدية.
 - ← الحمل.
 - ← التداخلات الدوائية والغذائية (حيث أن هناك بعض الأغذية تؤدي لعدم امتصاص الدواء بشكل جيد).

7. معالجة بصاد حيوي وحيد:

- تكفي المعالجة بصادة وحيدة في أغلب الإنتانات الشائعة.

8. إشراك أكثر من مضاد حيوي (كالمعالجة الثنائية والثلاثية):

- تساند التأثير لزيادة سرعة التأثير المبيد (Aminosides + β -Lactams) في التهاب الشغاف.
- الحد من ظهور المقاومة بالطفرة الصبغية.
- كثافة كبيرة للجراثيم (حالة خراج مثلاً).
- وجود أجسام أجنبي.
- بعض الجراثيم (عنقوديات، زوائف، متفطرات، بروسيل...) .

⁵ في العديد من الحالات نشاهد حساسية متصالبة لكل من البنسلينات والسيفالوسبورينات.

- بعض المضادات الحيوية تأثيراتها محددة على أنواع محددة من الجراثيم، فلذلك نلجأ للمشاركة الدوائية لكي نغطي طيف أوسع من الجراثيم، فمثلاً نلجأ للمشاركة بين الصادات الآتية Fluroquinolones, Rifampicin, Fusidic ac, Fosfomycine للسيطرة على إيجابيات الغرام.
- توسيع الطيف التأثير في الإنتانات المتعددة الجراثيم والإنتانات الخطرة.

9. المقدار:

- المقادير الكبيرة تعرض إلى التسمم.
- المقادير القليلة تعرض إلى عدم الفعالية وظهور المقاومة.

10. فترة الاستعمال:

- تتعلق بالعامل الممرض.
- تتعلق بتوضع العامل الممرض.
- ذات علاقة بالعضوية.

- زيادة مدة المعالجة تؤهب لظهور المقاومة، وكذلك المعالجة غير الكافية تؤدي لظهور المقاومة (علاج غير كافي للبؤرة الإنتانية).

يوضح الجدول أهم الجراثيم المسببة للإنتان في كل موقع من الجسم (للاطلاع)..

المفاصل والعظام	الجلد والنسج الرخوة	الفم
العنقوديات المذهبة العنقوديات البشروية العقديات النييسيريات البنية العصيات سلبية الغرام	العنقوديات المذهبة العقديات المقيحة العنقوديات البشروية الباستوريلا	الهضمونية الهضمونية العقدية الشّعبة
الجهاز التنفسي العلوي	السبيل البولي	البطن
العقديات الرئوية المستدمية النزلية الموراكسيلا النزلية العقديات المقيحة	الإشريكية الكولونية المتقلبات الكلابسيلا المكورات المعوية المكورات العنقودية	الإشريكية الكولونية المتقلبات الكلابسيلا المكورات المعوية العصوانيات

السحايا	الجهاز التنفسي السفلي (الأخماج المشفوية)	الجهاز التنفسي السفلي (الأخماج المجتمعية)
العقديات الرئوية النيسيرييات السحائية المستدمية النزلية العقديات المجموعة B الإشريكية الكولونية الليستيريا	الكلابسيلا الرئوية الزائفة الزنجارية الأمعائيات السرادية العنقوديات المذهبة	العقديات الرئوية المستدمية النزلية الكلابسيلا الرئوية الفيلقية المستروحة الكلاميديا المفطورات

المضادات الحيوية والحمل

المضاد الحيوي	الثالث الأول	الثالث الثاني	الثالث الثالث
Synergistine Imidazoles Macrolides Lincosamides β -Lactams	نعم	نعم	نعم
Nitrofuranes ⁶	نعم	نعم	نعم عدا الأسبوعين الأخيرين
Tetracyclines	مضاد استعمال	مضاد استعمال	مضاد استعمال
Aminosides	يمنع (ليس مضاد استعمال ⁷)	يمنع (ليس مضاد استعمال)	يمنع (ليس مضاد استعمال)
Cotrimoxazoles	لا ينصح به	لا ينصح به	مضاد استعمال
Quinolones	مضاد استعمال نسبي ⁸	مضاد استعمال نسبي	مضاد استعمال نسبي
Rifampicin	يمكن استعماله (ضرورياً)	يمكن استعماله (ضرورياً)	يمكن استعماله (ضرورياً)

⁶ من المقبول استخدامه كمطهرات بولية.

⁷ ليس مضاد استعمال مطلق، ولكن يمنع استعمالها طالما أن هنالك صادات أخرى ليس لها تأثيرات على الحمل ومحصوله.

⁸ لذلك نجرء مقارنة بين الفوائد والأضرار المترتبة عن استخدامها لاتخاذ القرار باستخدامها أم لا.

طرق استعمال المضادات الحيوية

❖ يمكن استخدام جميع طرائق الإدخال المعروفة عند أخذ الصادات:

1. الطريق الوريدي IV:

← "سواء الحقن الوريدي أو التسريب الوريدي" وذلك في الإنتانات الخطرة (للحصول على تراكيز بلازمية عالية فهي ذات تواتر حيوي عال "100%").

2. طريق الفم بلعاً Per OS:

← وذلك في حال غياب الاضطرابات الهضمية وكون الإنتانات قليلة الخطورة والجراثيم حساسة جداً، كما يشترط أن تكون الصادة المستخدمة ذات جاهزية حيوية جيدة عن طريق الفم بلعاً (لكي نحصل على الفعالية الدوائية).

3. الحقن العضلي IM:

← عند استعمال المضادات الحيوية ذات نصف العمر الحيوي الطويل.
← عند المرضى الذين لا يشكون من اضطرابات في التخثر (شرط أساسي عند الحقن العضلي).

4. الطرق الموضعية:

← غير مفيدة عند وجود كفاية في المعالجة الجهازية، وعلى العكس فهي ضارة لأنها تؤسس للمقاومة الجرثومية.

مراقبة المعالجة بالمضادات الحيوية

❖ المراقبة تعتمد على أهم عرض سريري وهو الحرارة "المعيار الهام".

❖ يجب إعادة تقويم المعالجة بالمضادات الحيوية بعد 48-72 ساعة من بدء العلاج.

1. الفعالية:

← الفعالية السريرية (الترفع الحوري، العلامات البؤرية والعامة) بحيث يتحسن منحنى الحرارة بشكل واضح خلال 48 ساعة إذا كان العلاج مناسباً.

← إن التحسن السريري يسمح بالمرور "التحول" من الطريق العضلي إلى طريق الفم بلعاً والمعالجة الوحيدة بجزيئة ذات طيف محدود يتناسب مع التحسس الجرثومي.

2. معايرة المضادات الحيوية البلاسمية، والتي تتم لسببين:

← إما نقص الفعالية أو غيابها⁹.

← أو ظهور حوادث تسمم.

3. التأكد من ضبط:

← توقيت الجرعة.

← المدة الفاصلة بين الجرعات.

← فترة الاستعمال (يجب على المريض أن يكمل هذه الفترة ولو أظهر التحسن قبل انتهاء هذه

المدة لكي لا يصاب بالنكس: ")

فشل المعالجة بالمضادات الحيوية

1. تحديد الفشل:

كما يمكن تحديد فشل المعالجة بالمضادات الحيوية وفقاً للآتي:

- استمرار العلامات البؤرية والعامّة للإنتان بعد بدء العلاج بـ 48-72 ساعة.
- ظهور بؤر إنتانية جديدة.
- توسع الإنتان الموضعي أو العام (صمة إنتانية).
- استمرار الجرثوم أو الجراثيم نفسها على الرغم من المعالجة بالمضاد الحيوي أو المضادات الحيوية الموافقة بدئياً.

2. الإجراءات اللازمة:

كما هناك مجموعة من الإجراءات يجب اتخاذها عند فشل المعالجة بالمضادات الحيوية:

- يجب العمل على توثيق الفشل.
- يوقف العلاج البدني خلال 48 ساعة إذ لم يكن هناك داعي إسعافي (حالة المريض خطيرة ويعاني من حرارة عالية).
- محاولة عزل الجرثوم المسؤول بأخذ العينة من موقع الخمج.
- تبديل المضاد الحيوي وذلك بتغيير المجموعة (الزمرة الدوائية) وفق الخيارات المطروحة.

⁹ في هذه الحالة إذا تم إعطاء المضاد الحيوي بتركيز عالية (أعلى جرعة ممكنة) ومع ذلك لا يوجد أي فعالية، فلا بد من إجراء معايرة لتركيز هذا الدواء في البلاسما للتأكد إذا تم الوصول إلى التراكيز البلاسمية المطلوبة الفعالة أو لا، أو لمعرفة ما إذا كان هناك سبب يؤدي لعدم وصول الدواء بتركيز كافية.

- يجب عدم نسيان إمكانية وجود سبب فيروسي للإنتان (سبب هام في الفشل مثل التهاب السحايا) أو سبب غير إنتاني للأعراض.

أسباب فشل المعالجة بالمضادات الحيوية

<ul style="list-style-type: none"> • إنتان غير جرثومي. • تشخيص غير إنتاني: أليرجيا. • التهاب وريد. 	خطأ تشخيصي
<ul style="list-style-type: none"> • جرثوم متحسس للمضاد الحيوي في الزجاج: أي مواجهة خطأ في الفعل المبيد (اختبار التحسس لا يقوم سوى الفعل المثبط) • الجرثوم أصبح مقاوماً. • سلالة مختلفة. 	خطأ جرثومي
<ul style="list-style-type: none"> • طريق الفم: خطأ في التقيد بطريقة الاستعمال، سوء امتصاص. • تداخل دوائي. • مقدار غير كافي، فاصلة طويلة. • انتشار سيء لمنطقة الإنتان. 	خطأ فارماكولوجي
<ul style="list-style-type: none"> • مجمع قحي: تفريغ. • المواد: استئصال. • حاجز: نزع. • بؤرة ثانوية. 	خطأ استراتيجي في البؤرة
مناعة مثبطة	المريض

الانتكاس والنكس

- ✎ **الانتكاس:** هو عودة ظهور المتلازمة الإنتانية (بالجرثومة نفسها) بعد وقف العلاج.
- ✎ **النكس:** هو عودة ظهور المتلازمة الإنتانية (بجرثومة مختلفة) بعد وقف العلاج.

- غياب الانتكاس هو أكبر دليل على الشفاء من الإنتان.

أسباب الانتكاس:

- ← **انتكاس باكر**: ظهور بؤرة قيحية وانتقاء وتطور سلالة مقاومة تجاه الصاد المستخدم.
- ← **انتكاس متأخر**: وجود عوامل موضعية منعت التعقيم الكامل للإنتان (أداة، شظية عظمية....)، معالجة مبيدة غير كافية، فترة معالجة غير كافية، استمرار بؤرة إنتانية صعب الوصول إليها، نقص أو تثبيط المناعة (حيث يلزم هنا أن تكون **فترة المعالجة أطول**).

مبادئ أساسية للمعالجة بالمضادات الحيوية

Principles of antibiotic Use

M	Microbiology guides therapy wherever possible (tests or resistance patterns). تحديد النوع الجرثومي مهم لاختيار المضاد الحيوي المناسب سواء كان حسب الاحتمالية أو من خلال إجراء الزرع والعزل الجرثومي وإجراء التحسس للصادات.
I	Indications should be evidence-based: only where benefit has been demonstrated. لابدّ من التشخيص قبل اللجوء للمعالجة "أي لا بد من وجود دليل على الإنتان الجرثومي" وتوثيق هذا الإنتان سريرياً أو مخبرياً (على الأقل سريرياً في الإنتانات البسيطة).
N	Narrowest spectrum required: choose based only likely organism. اختيار الصادات الحيوية ذات الطيف الأضيق "دائماً أختار الأبسط وليس بالضرورة أن يكون المضاد الأغلى" (فمثلاً في حالة التهاب اللوزات البسيط فيمنع منعاً باتاً إعطاء أحدث المضادات الحيوية الحديثة المعروفة "كالسيفالوسبورينات من الجيل الرابع" لأنها غير فعالة من جهة كما أنّها تؤسس للمقاومة الجرثومية من جهة أخرى).
D	Dosage appropriate to site and type of infection. الجرعة المناسبة لموقع ونمط العدوى (فالجرعة العالية تعرض لخطر السمية والجرعة المنخفضة تكون غير فعالة وتؤهب للمقاومة الجرثومية).

M	Minimise duration of therapy: ideally less than 7 days. معالجة قصيرة الأمد "قدر الإمكان" منعاً لظهور السلالات المقاومة (عادةً يفضل أن يكون أقل من 7 أيام).
E	Ensure monotherapy in most situations. معالجة وحيدة في أغلب الحالات إلا في حالات الضرورة

في الجدول السابق هناك اختلاف بين اللغتين العربية والإنكليزية لأنو الدكتور أضاف بعض الشرح باللغة العربية للجدول السابق.

▪ فيديو الكابلان لهذه المحاضرة: Pharm_05_Raymon_Ch01a_AntimicroChemo



إلى هنا نصل إلى ختام محاضرتنا الأولى في بحث الصادات
الجرثومية، نأمل أن نكون قد أوصلنا المعلومات بالطريقة
المثلى * _ *

This image shows a single sheet of white paper with ten evenly spaced horizontal red lines. The lines are parallel and extend across the width of the page, providing a template for writing or drawing. There is no text or other markings on the paper.



السلام عليكم ورحمة الله وبركاته * *

بعد فجر يوم 28 سبتمبر 1928م، حدث ما لم يكن بالحسبان...
 ألكسندر فلمنج عالم النباتات والصيدلي أسكتلندي الأصل، بدأ بتفحص عدة صحن كان يربي فيها البكتريا اللازمة للتجارب، وكان قد وضع بهذه الصحن في حوض الغسيل وإذا
 عمد إلى كشف كل صحن قبل أن يضعه في محلول التنظيف.... ولكن انتظر!! ما هذا؟؟
 استوقفه صحن، فتعلو علامات الدهشة على وجهه...
 كان هناك بعض العفن ينمو على هذا الصحن أو ذاك وكان ذلك مألوفاً في كل حال....
 لكن الشيء غير المألوف هو أن كل البكتريا المحيطة بهذا العفن كانت قد ماتت....
 يقول فلمنج: عندما استيقظت بعد الفجر يوم 28 سبتمبر 1928م، بالتأكيد لم أكن أخطط
 لإحداث ثورة في الطب من خلال اكتشاف أول مضاد حيوي في العالم، لكنني أعتقد أن
 هذا هو بالضبط ما فعلته...

الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	مقدمة عامة
4	الصادات المؤثرة على اصطناع الجدار الجرثومي
30	الصادات المؤثرة على تصنيع البروتين
43	الصادات المؤثرة على الحمض النووي
49	الصادات المؤثرة على الاستقلاب
52	المضادات الحيوية الحديثة
58 - 59 - 60	فيديوهات، صورة لمجمل الصادات، تذكرة بتصنيف الجراثيم

مقدمة عامة

- ▲ ندرس الآن القسم الأدسم من بحثنا وهو دراسة أشهر هذه الصادات الحيوية بالتفصيل.
- ▲ **هذه المحاضرة هي الأصعب في مادة علم الأدوية** لذا يرجى التحلي بالصبر عند دراستها واتباع الملاحظات والحواشي فقد وضعناها لتسهيل الدراسة.
- ▲ في المحاضرة السابقة ورد تقسيم للصادات الحيوية وأمثلة عنها، سنقتصر في دراستنا في هذه المحاضرة على 4 أنواع حسب مكان تأثيرها (والأدوية هنا تصنيفها أصح):

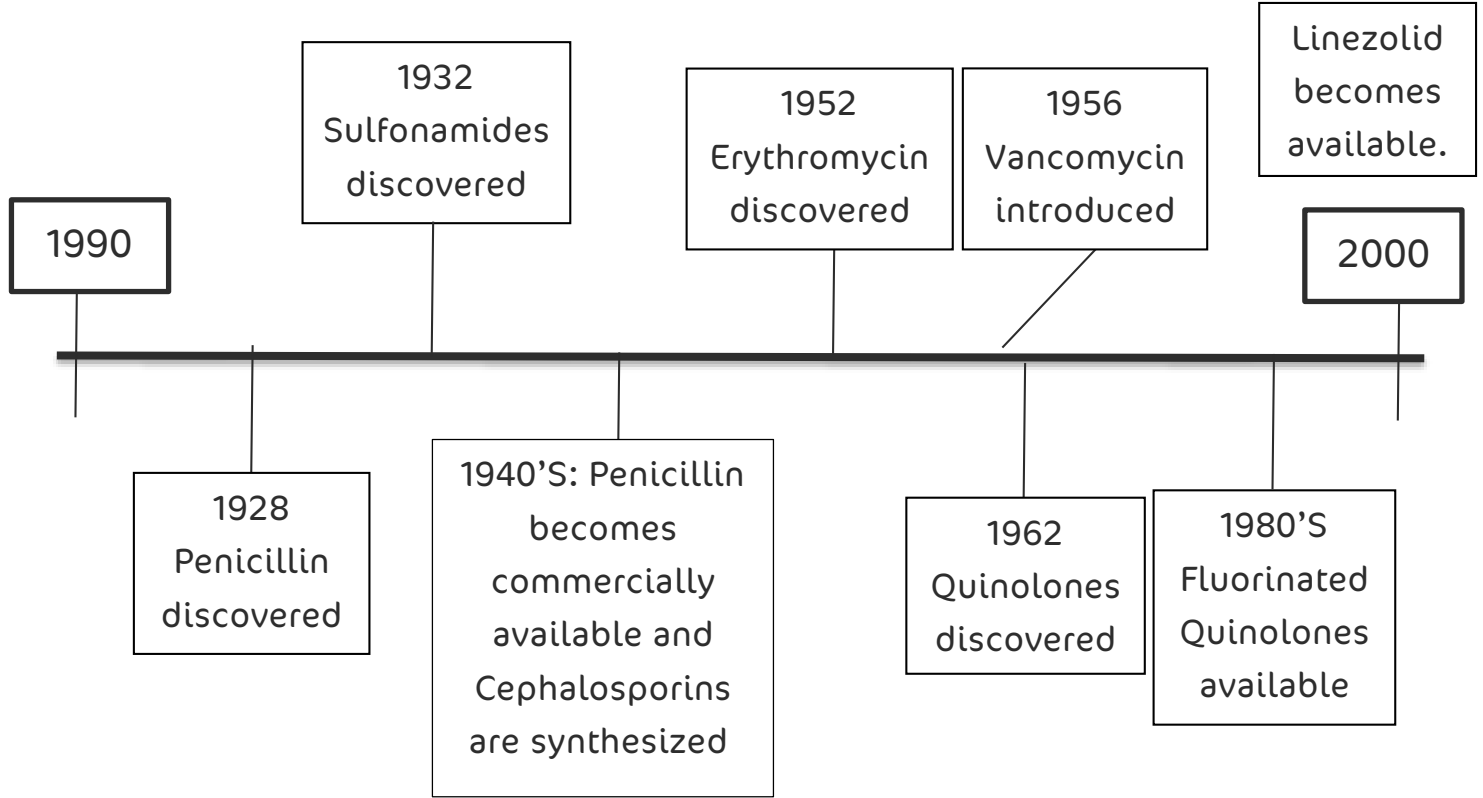
جدار الخلية	تصنيع البروتين	الحمض النووي	الاستقلاب
1. بيتالاكتام: البنسيلينات، المونوباكتامات، الكاربامينات، السيفالوسبورينات	1. أمينوغليكوزيدات 2. ماكروليدات ومشابهاته 3. سيكلينات 4. كلورامفينيكول	1. كوينولونات 2. إيميدازولات 3. ريفامبيسينات	السلفوناميدات + التريميثوبريم = الكوتريموكسازول
2. غليكوببتيدات: الفانكوميسين 3. فسفومايسين			

ملاحظات عامة:

- ✓ ذكر الدكتور أن ما يهمه هو الآلية العامة لعمل كل صاد، وأشهر الاستعمالات السريرية وأشهر المعلومات من طيف التأثير والتأثيرات النوعية الجانبية.
- ✓ لأسباب معينة (وخاصةً ضيق الوقت) لم يشرح الدكتور كامل السلايدات ولكنه طالب بهم، وضعنا كامل السلايدات وكلام الدكتور وشرحه **ونوهنا** على الفقرات التي لم يشرحها الدكتور.
- ✓ جميع طلاب الطب درسوا هذه المعلومات وأكثر، فلا تتشاءم، بإذن الله أنت قادر على اجتيازها بنجاح وكسب هذه المعلومات العلمية المهمة لكل طالب طب.
- ✓ بحث الصادات **من أهم البحوث في الأدوية** عالمياً ومحلياً فأوليه اهتماماً كبيراً.
- ✓ **ميز بين طيف تأثير الصاد spectrum هو الأحياء الدقيقة** التي يستطيع الصاد التأثير عليها (كالإشريكية الكولونية)، بينما **الاستعمالات السريرية للصاد clinical uses** هي **الأمراض أو الحالات** التي يُستطب لها هذا الصاد (كإنتانات الدم والبول).
- ✓ إن كتاب antibiotics simplified (AS) بنسخته الثالثة يُصنف طيف تأثير أي صاد لـ 3 مستويات (جيد، متوسط، ضعيف)، وضعنا **خطاً** تحت طيف التأثير الجيد لكل صاد للتركيز عليه.
- ✓ في نهاية محاضرة هنالك صورة شاملة لأسماء ومكان تأثير أشهر الصادات (مأخوذة من كتاب FIRST AID)، **تابع معها دائماً وأضف عليها ملاحظتك.**

المجموعات الرئيسية للصادات الحيوية

تاريخ الصادات الحيوية



مخطط عرضه الدكتور للتذكير ببعض المعلومات الهامة عن الصادات:

- بدايةً فالصادات الحيوية هي أدوية حديثة الاكتشاف التي لا يتجاوز عمرها القرن من الزمن.
- تم اكتشاف البنسلين في عام 1928، وتم البدء بتصنيعها وتسويقها تجارياً في الأربعينيات من القرن الماضي (ذكر الدكتور في عام 1939 أو 1938 تقريباً).
- تم اكتشاف السولفاميدات في عام 1932، والتي تعتبر من أول الصادات عملياً (وذلك بالإضافة للبنسلينات).
- في عام 1952، تم اكتشاف الإريثروميسين (الذي ينتمي لزمرة الماكروليدات)، وفي عام 1956 تم إدخال الفانكوميسين للمعالجة.
- في عام 1962، تم اكتشاف الكينولونات (بجيلها الأول "الكينولونات العادية")، وفي الثمانينات من القرن الماضي أصبحت الكينولونات المفلورة متوفرة وعلى رأسها السيبروفلوكساسين.
- وفي الفترة بين الستينات والثمانينات من القرن الماضي كان هنالك تطور و ظهور لعدد هائل من المضادات الحيوية التي تنتمي لزمرة مختلفة كالبنسلينات بأنواعها والسيفالوسبورينات والتتراسكليتات والجليكوببتيدات والماكروليدات.
- وأخيراً في عام 2000، أصبح هناك توافر للصادات الحديثة جداً كاللينوزوليد على سبيل المثال.

Antibiotic Classes

أهم الزمر الدوائية المستعملة كمضادات حيوية (علماً أننا سندرسهم بالتفصيل):

- Penicillins.
- Cephalosporins.
- Carbapenems.
- Monobactams.
- Vancomycin.
- Oxazolidinones.
- Aminoglycosides.
- Macrolides.
- Clindamycin.
- Fluroquinolones.
- Tetracyclines.
- Trimethoprim/Sulfa.
- Metronidazole.

أولاً: الصادات المؤثرة على الجدار الجرثومي

تعتمد هذه الصادات الحيوية على تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي، وأهم الزمر فيها:

1. البيتا لاکتامات β -Lactams (ندرسها بالتفصيل فيما بعد):

أهم زمرة من مثبطات اصطناع الجدار الخلوي، وتضم:

1. البنسلينات Penicillins.
2. السيفالوسبورينات Cephalosporins.
3. الكاربابينيمات Carbapenems.
4. المونوباكتامات Monobactams.

2. الفانكوميسين Vancomycin (ندرسه بالتفصيل فيما بعد).

3. الباستراسين Bacitracin (لن ندرسه بالتفصيل فيما بعد).

للاطلاع لنفهم: يثبط الباستراسين عميلة نقل الببتيدوغليكان من الخلية للجدار الخلوي.

4. البوليمكسينز polymyxins (لن ندرسه بالتفصيل فيما بعد).

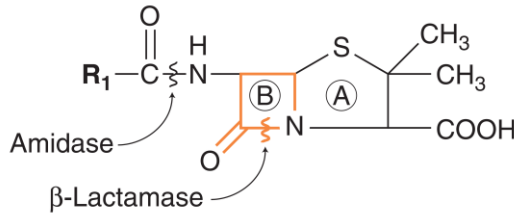
للاطلاع لنفهم: يعطل البوليمكسينز غشاء الخلية فتتسرب المكونات الخلوية وتموت الخلية.

مقدمة عامة عن مجموعة البيتا لاکتامات β -Lactams

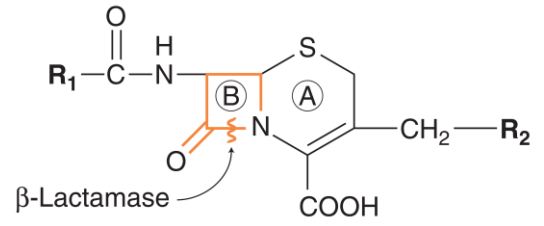
تضم ثلاثة عوائل رئيسية (جميعها تحوي نواة البيتا لاکتام):

- أهمها وأقدمها عائلة البنسلينات Penicillins.
- ومن ثم تأتي عائلة السيفالوسبورينات Cephalosporines "بأجيالها الخمسة".
- وأخيراً عائلة الكاربابينيمات والمونوباكتامات التي تضم أعداد قليلة من الصادات الحيوية.

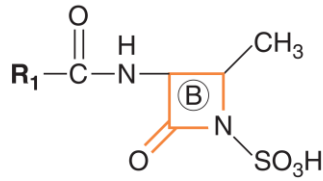
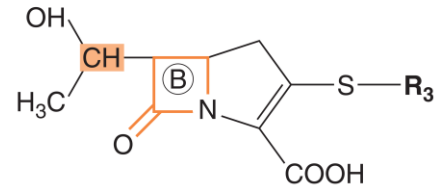
صورة توضح
احتواء جميع
عائلات البيتا
لاكتامات على
نواة البيتا لاکتام
(حرف ال B يلي
جوا الدائرة).



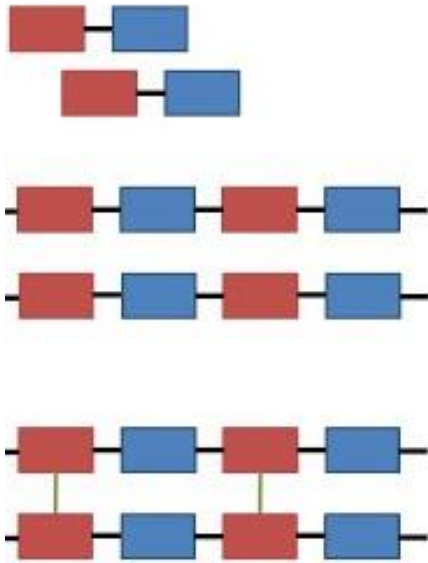
Penicillin nucleus



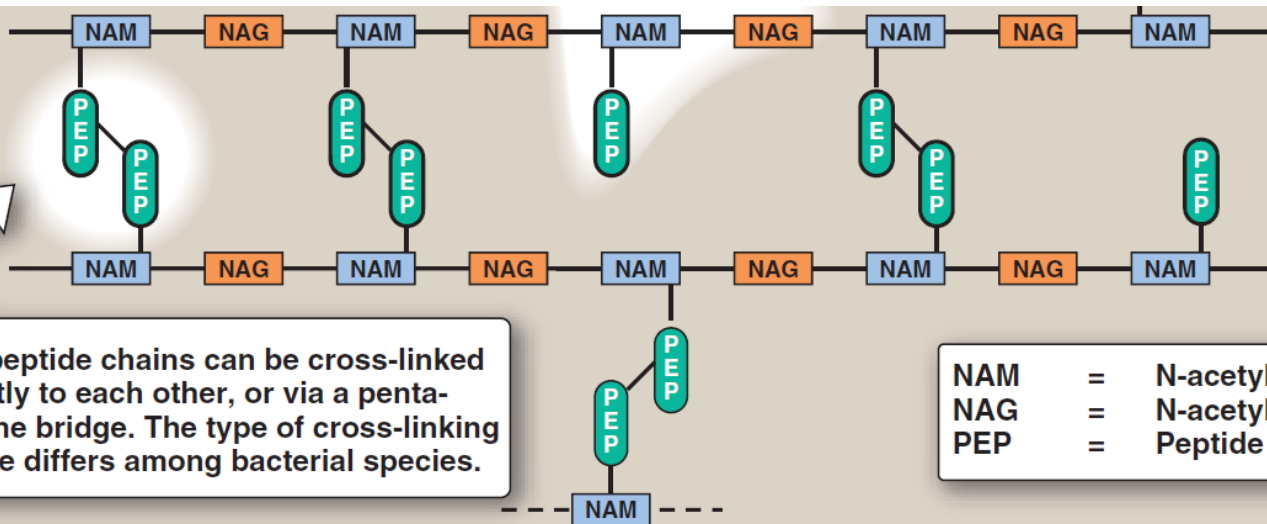
Cephalosporin nucleus

Monobactam nucleus
(β-lactamase resistant)Carbapenem nucleus
(high resistance to β-lactamases)

تمهيد خارجي: تصنيع جدار الخلية Cell Wall Synthesis



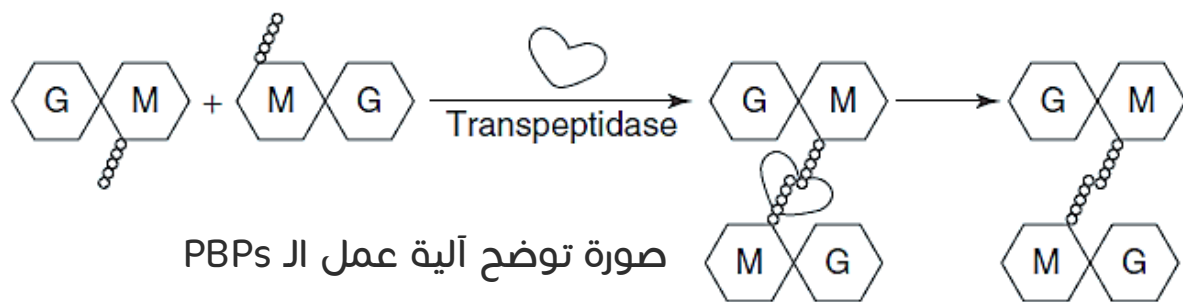
1. يتم تصنيع وحدات بيتيدوغليكان (وهي نوعان: NAM و NAG) في الخلية ويتم نقلها إلى جدار الخلية.
2. يقوم إنزيم البيبتيدوغليكان بوليمراز بربط هذه الوحدات مع بعضها البعض مشكلةً سلاسل.
3. يتم ربط هذه السلاسل مع بعضها البعض بعملية تسمى transpeptidation أو الربط التصالبي، ويقوم بهذه العملية مجموعة من الإنزيمات تسمى transpeptidase أو تسمى البروتينات الرابطة للبنسلين PBP's (لأنها موقع تأثيرات البنسلينات).



The peptide chains can be cross-linked directly to each other, or via a pentaglycine bridge. The type of cross-linking bridge differs among bacterial species.

صورة توضح بنية جدار الخلية.

Schematic of normal bacterial cell wall peptidoglycan synthesis transpeptidation reaction.



صورة توضح آلية عمل الـ PBP

انتهى التمهيد

الخصائص المشتركة لـ β -lactams

<ul style="list-style-type: none"> ■ تثبيط اصطناع الببتيدوغليكان في الجدار الجرثومي بالتثبيت على البروتينات الرابطة للبنسلينات¹ (PLPs). (نُفصل أكثر في البنسلينات) ■ مبيدة للجرثوم معتمدة على الزمن (أحياناً الكاربابينيمات تكون معتمدة على التركيز). (شاهد الصفحة التالية) ■ أحياناً نلجأ لمشاركة تساندية مع الأمينوزيدات تؤدي إلى تأثيرات إضافية، كما نلجأ إلى مشاركة إضافية أو غير مختلفة مع الكينولونات المفلورة. 	آلية التأثير
<ul style="list-style-type: none"> ■ تبديل في البروتينات الهدف "أي في PLPs" وبخاصة في المكورات إيجابية الغرام (CG+) كما في الرئويات والعنقوديات. ■ إنتاج أنزيمات الـ β-Lactamses ولا سيما العصيات سلبية الغرام (BG-). ■ إنقاص النفوذية للغشاء الخارجي للعصيات سلبية الغرام (BG-). 	آليات المقاومة (نشرح أكثر لاحقاً)
<ul style="list-style-type: none"> ■ الامتصاص الهضمي ضعيف (كثير من الجزيئات الدوائية غير متوفرة إلا بأشكال خلالية). ■ انتشار جيد باستثناء السائل الدماغي الشوكي والعين والبروستات (عدا الجيل الثالث من السيفالوسبورينات CG3 الذي يمتلك انتشاراً جيداً للسائل الدماغي الشوكي ومعظم الأنسجة). ■ قليلة الانتشار داخل الخلايا وذات إطارح كلوي مسيطر. 	الحرائك الدوائية
<ul style="list-style-type: none"> ■ تظاهرات مناعية أليرجيائية (وتترافق مع البنسلينات أكثر من السيفالوسبورينات²). 	التحمل

¹ ترجمها الدكتور (البروتينات الرابطة للبنسلين) وهذا المصطلح اختصاره (PBP) كما سري، ولكن ورد الاختصار PLP عدة مرات بنفس المعنى، لذا نعتقد أن الاختصار PLP هو اختصار فرنسي للمصطلح (protéines liant la pénicilline) ويوازيه الاختصار PBP في الإنجليزية وهو (البروتينات الرابطة للبنسلين).

² يوجد هنا ما يسمى بالمناعة المتعاقبة، أي إذا كان الشخص متحسناً اتجاه البنسلين فإمكانية تحسسه اتجاه السيفالوسبورينات أكبر (نتوسع لاحقاً).

إضافة من الليנקوت: آليات القتل³

القتل المعتمد على التركيز

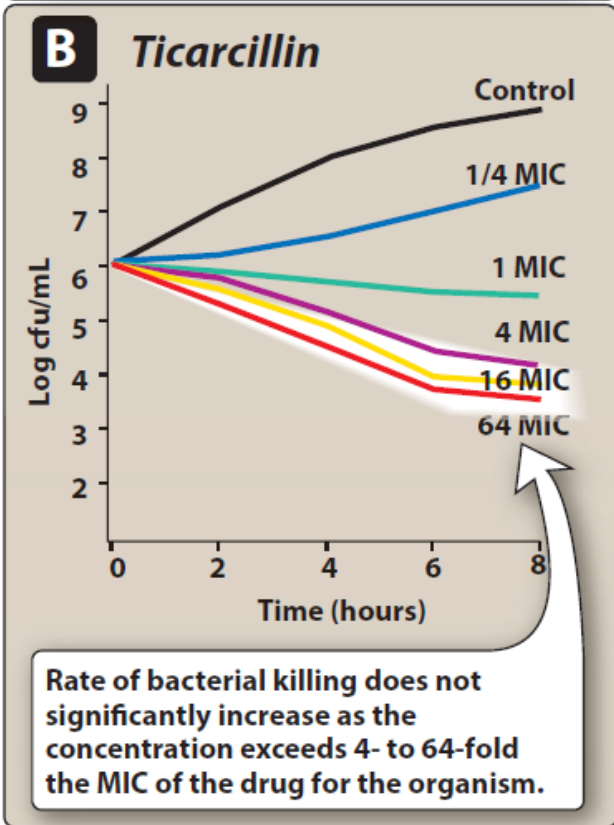
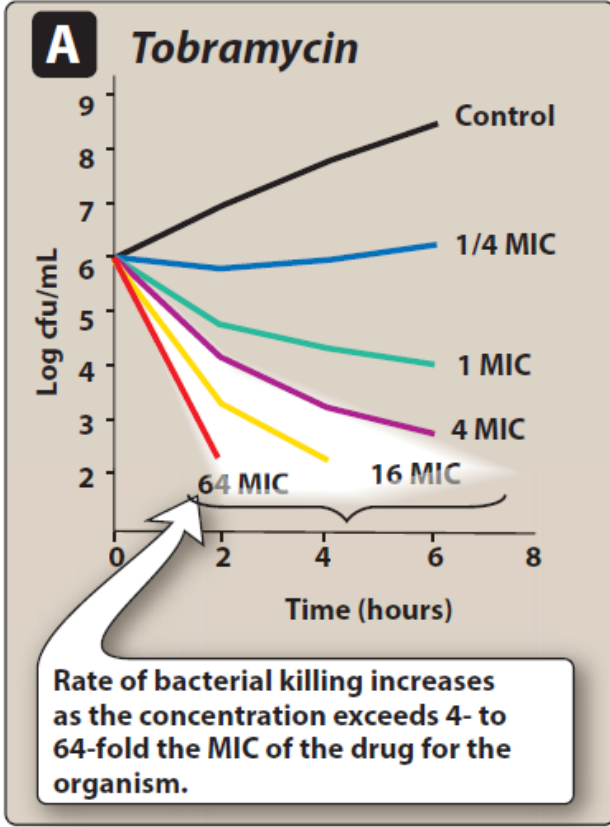
Concentration-dependent killing

تبدى بعض العوامل المضادة للمكروبات (مثل الأمينوغليكوزيدات والدبتومايسين) ازدياداً هاماً في معدل قتل الجراثيم عندما يزداد تركيز المضاد الحيوي من 4 إلى 64 ضعف التركيز المثبط الأدنى للدواء MIC. لذا إن إعطاء حقنة وريدية واحدة يومياً تحقق مستويات بلازمية عالية من هذه الأدوية تسبب قتلًا سريعاً للعامل الممرض. شاهد الصورة A.

القتل المعتمد على الزمن (غير المعتمد على التركيز)

Time-dependent (concentration-independent) killing

لا تمتلك مركبات البيتالكتام والبيتيدات السكرية والماكروليدات والكلينداميسين واللينيزوليد خاصية القتل المعتمد على التركيز، أي أن زيادة تركيزها إلى عدة أضعاف من الـ MIC لا يزيد معدل القتل بشكل هام. أفضل وسيلة للتنبؤ بالفعالية السريرية لهذه الأدوية هي النسبة المئوية للزمن الذي يبقى فيه تركيز الدواء في الدم فوق الـ MIC. شاهد الصورة B. انتهت الإضافة

³ ستتم هذه المصطلحات عدة مرات في المحاضرة لذا نشرحها منذ البدء.

إنزيمات البيتالاكتاماز Beta-lactamases

- ❖ أنزيمات تنتج من بعض الجراثيم تعمل على تخريب البيتالاكتامات Beta-lactams، وبالتالي تمنع فعاليتها. (ميّز بين بيتالاكتامات Beta-lactams وبين بيتالاكتاماز Beta-lactamases).
- ❖ يوجد عدة نماذج، منها:
 - ✍ Penicillinases
 - ✍ Cephalosporinases
 - ✍ Carbapenemases
- ❖ هذه الأنواع الثلاثة تكون مسؤولة عن ظهور المقاومة تجاه الصادات الحيوية من زمرة الـ Beta-lactam

التأثيرات غير المرغوبة⁴ للبيتا لاکتامات Beta-lactams

1. فرط تحسس (3-10% 5):

- ❑ كثير التواتر بعد الحقن الخلالي أو الأشكال التي تحتوي على الـ Procaine.
- ❑ تتراوح الارتكاسات من متوسطة إلى شديدة (فهي تتراوح بين طفح بسيط "شكل خفيف جداً" وبين الصدمة التأقية وموت المريض).
- ❑ تنتج عن إنتاج أجسام ضدية تجاه الـ Penicillin نفسه أو المستحضر.
- ❑ إنّ الارتكاسات تصلبية بين جميع البنسلينات وبقية الـ β -Lactams (لذلك يجب الحذر عن وصف البيتالاكتامات الأخرى إذا علمنا أن مريضنا يتحسس تجاه البنسلين).
- ❑ إمكانية حدوث نزع تحسس Desensitization (يوازي مفهوم تحمّل الدواء، ويكيبيديا).

2. عصبية:

- ❑ لا سيما مع البنسلينات Penicillins والكاربابينيمات Carbapenems.
- ❑ تظهر عند المرضى بعد استعمال مقادير كبيرة بوجود قصور كلوي.
- ❑ أهمها: تهيج، حركات رقص، تشوش ونوبات.

3. دموية:

- ❑ نقص الكريات البيض، نقص المعتدلات، نقص الصفائح الدموية.
- ❑ تحدث بعد الاستعمال المطول (لأكثر من أسبوعين).

⁴ ذكر الدكتور أول تعداد وآخر تعداد فقط، أما بقية التعدادات وردت في السلايدات.

⁵ نسبة فرط الحساسية بين الأشخاص بعد تناول البيتالاكتامات، فهو شائع ومتواتر بشكل كبير.

4. معدية معوية:

- غثيان، إقياء، إسهال والتهاب القولون الغشائي الكاذب.

5. التهاب الكلية الخلالي Interstitial Nephritis:

- يمكن أن يؤدي إلى قصور كلوي.
 - أكثر ما يُشاهد مع المثلثين Methicillin والنافسلين Nafcillin.
- بعد أن تعرّفنا على هذه المقدمات اللازمة للفهم، نبدأ الآن بدراسة الصادات على حدة...

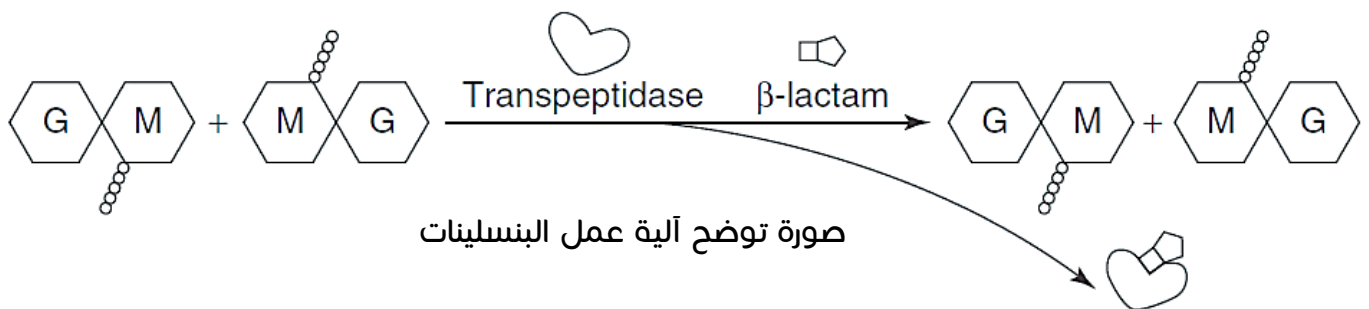
أولاً: البنسيلينات Penicillins (بيتالاكتام)

تحتوي البنسيلينات على **حلقة البيتالاكتام β -Lactam** فتعمل على تثبيط تشكيل الببتيدوغليكان في الجدار الجرثومي (إيجابيات الغرام خاصة).
من أمثلتها (ندرسهم بالتفصيل، وهذا التصنيف غير دقيق):

- Penicillin V (oral) Penicillin G (IV)
- Anti-staphylococcal: Nafcillin, Oxacillin, Dicloxacillin
- Extended spectrum: Ampicillin, Amoxicillin, Piperacillin, Ticarcillin

آلية التأثير:

- تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي.
- ترتبط البنسيلينات مع **البروتينات الرابطة للبنسلين (PBPs) penicillin-binding proteins** (أنزيمات جرثومية موجودة على الغشاء البلاسمي، تساهم في اصطناع الجدار الخلوي) وتعطيل وظيفتها⁶.
- مبيدة للجراثيم. **إضافة:** حيث أنّ الـ PBPs لا تساهم بتصنيع جدار الخلية فحسب، بل تعمل على الحفاظ على خصائصها الشكلية، لذا البنسيلينات تغيير من الخصائص المورفولوجية للجرثوم.



⁶ إضافة من مرجع لينكوت: تتداخل البنسلينات في الخطوة الأخيرة من تركيب جدار الخلية (الربط التصالبي) والتي يساهم بها الـ PBPs، مما يؤدي لكشف الغشاء الخلوي الأقل ثباتاً من الناحية الأوزمولية. قد يحدث حينها انحلال الخلية إما بالضغط الأوسمولي أو عبر تفعيل الانحلال الذاتي.

آلية المقاومة الجرثومية:

قد تقاوم الجراثيم هذه الصادات عبر عدة آليات:

(1) **تلف في البروتينات الرابطة للبنسلين (PBP's)**، من الجراثيم التي تعتمد على هذه الآلية:

👉 المكورات العنقودية المقاومة للميتسلين MRSA. (سلايد)

👉 العقديات Strep. والجراثيم المسببة لذات الرئة Pneumo. (سلايد)

(2) **إنتاج إنزيمات البيتالاكتاماز β -lactamases** (من هذه الإنزيمات البنسليناز penicillinases).

👉 تعمل هذه العائلة من الإنزيمات على حلمة الرابط الأميدي الحلقي لحقلة البيتالاكتام

(تتخرب حلقة البيتالاكتام) فتفقد مركبات البيتالاكتام فعاليتها المبيدة للجراثيم.

(3) **تناقص دخول أو تزايد خروج البنسلينات** (كالزائفة pseudomonas).

مصطلحات ستمر كثيراً:

👉 يُطلق على سلالات العنقوديات المذهبة المقاومة لكل من الأوكسي سيلين (أوكسيلين)

oxacillin والميتسلين methicillin تاريخياً اسم العنقوديات المذهبة المقاومة للميتسلين

methicillin-resistant S. aureus (MRSA) وهذه السلالات مقاومة لكل مركبات

البيتالاكتام إلا بعض المركبات الحديثة جداً. وهناك العنقوديات المذهبة الحساسة للميتسلين

Methicillin-sensitive S. aureus (MSSA). (حسب موقع الـ CDC العالمي)

👉 في محاضرتنا فقط وحسب السلايدات وكلام الدكتور تم تصنيف العنقوديات تبعاً لحساسيتها

للأوكسيلين Oxacillin: عنقوديات حساسة له (Oxa S) وعنقوديات مقاومة له (Oxa R)، وهذا

كلام عام جداً لم نجده بأي مرجع.

أنواع البنسلينات⁷ Penicillins

Penicillin G, V⁸:

طيف التأثير:

✓ مكورات إيجابية الغرام C⁺: **العقديات ومنها الرئويات** (penicillin S)⁹.

⁷ ركز الدكتور على أسماء الأدوية في كل مجموعة، وطريقة إعطاء كل بنسلين ولم يقرأ سواهم في هذه الفقرة.

⁸ للاطلاع: البنسلين G يدعى أيضاً Benzylpenicillin، البنسلين V يُسمى أيضاً البنسلين VK أو Phenoxymethylpenicillin، وإن كل من البنسلين G و V يُسمّوا البنسلينات الطبيعية لأنهم أول البنسلينات المُكتشفة والمأخوذة من الفطر دون تعديل كيميائي عليها، أما بقية البنسلينات تُعدل عليها.

⁹ أحد أنواع البنسلينات ولكن لم نجده إلا في بعض مواقع النت.

نضيف لطيف تأثيرها اللولبية الشاحبة.

✓ مكورات سلبية الغرام C-: السحائيات.

✓ الملتويات البنية، البريميات، البوريلات.

✓ عصيات إيجابية الغرام B⁺: الوتديات الخناقية، الليسترية المستوحدة، المطثيات.**الحرائك الفارماكولوجية:**✓ يتخرب البنسلين G بالحموضة المعدية، لذا يُستعمل فقط بالطرق الخلالية¹⁰.

✓ يُستعمل البنسلين V عن طريق الفم (ولكن جاهزته ضعيفة).

البنسلين A (الأمينوبنيسيلينات Aminopenicillins):✗ **من أمثلتها:** الأموكسيسيلين Amoxicillin، الأمبيسيلين Ampicillin.✗ **طيف تأثيرها** نفس طيف تأثير البنسلين G وأحياناً يشمل **الجراثيم المعوية**.**الحرائك الفارماكولوجية:**

✓ تستعمل عن طريق الفم أو بالطرق الخلالية (عضلي أو وريدي).

✓ امتصاصه هضمي بنسبة 40% لك Ampicillin، و 80% لك Amoxicillin.

البنسلين M:✗ **من أمثلتها:** الكلوكساسيلين Cloxacillin، الديكلوكساسيلين Dicloxacillin،الفلوكلوكساسيلين Flucloxacillin، الأوكسيسيلين Oxacillin¹¹، النافسلين Nafcillin.✗ **طيف تأثيرها:** نفس طيف تأثير البنسلين G ويطال **العنقوديات الذهبية MSSA (Oxacillin)**.**الحرائك الفارماكولوجية:**

✗ تستعمل عن طريق الفم أو بالطرق الخلالية. ✗ امتصاص هضمي 40-70%.

الكاربوكسي بنسلين Carboxy-penicillin:✗ **من أمثلتها:** التيكارسيلين Ticarcillin.✗ **طيف تأثيرها:** نفس طيف تأثير البنسلين A بالإضافة إلى **الزوائف الزنجارية** والمعوّيات

المفرزة للسيفالوسبوريناز.

✗ **الحرائك الفارماكولوجية:** تستعمل بالطرق الخلالية فقط وحسراً في المستشفيات.¹⁰ قال الدكتور: يوجد benzathine penicillin G وهو مشتق من البنسلين ويُستخدم بالمعالجة الوقائية المديدة.¹¹ معلومة إضافية هامة: إن الأوكسيسيلين مشتق من الميثيسيلين (ويُلفظ أياً ما ميثيسيلين) Methicillin الذي يُعتبر من هذه البنسلينات.

اليوريدوبنسلين Ureidopenicillin:

- ✍ **من أمثلتها:** البيبراسيلين Piperacillin والميزلوسيلين Mezlocillin.
- ✍ **طيف تأثيرها:** نفس طيف تأثير الكاربوكسي بنسلين بالإضافة إلى المعويّات.
- ✍ **الحرائك الفارماكولوجية:**

✓ تستعمل بالطرق الخلالية فقط. وتنتشر بسهولة في السحايا وبشكل ممتاز في الصفراء.

يمكن مشاركة البنسلينات مع مثبطات الـ Beta-lactamases (نشرح لاحقاً).

جدول يلخص ما سبق *_

نوع البنسلين	أدويته	الحرائك الفارماكولوجية
Penicillin G, V	—	البنسلين G يُستعمل فقط بالطرق الخلالية. يُستعمل البنسلين V عن طريق الفم.
Penicillin A (Aminopenicillins)		امتصاص هضمي: الأموكسيسيلين Amoxicillin 80% الأمبيسيلين Ampicillin 40% ¹²
Penicillin M		امتصاص هضمي 40-70%. الكلوكساسيلين Cloxacillin، الديكلوكساسيلين Dicloxacillin، الفلوكلوكساسيلين Flucloxacillin، الأوكسيسيلين Oxacillin، النافسيلين Nafcillin.
Carboxy-penicillins	التيكارسيلين Ticarcillin	تُستعمل بالطرق الخلالية وحصراً في المستشفيات.
Ureido-penicillins	البيبراسيلين Piperacillin الميزلوسيلين Mezlocillin	تُستعمل بالطرق الخلالية.

البنسلينات المضادة للعنقوديات Anti-Staphylococcus penicillins

✍ وهي مجموعة خاصة ضمن البنسلينات¹³.

¹² First aid: AmOxicillin has greater Oral bioavailability than ampicillin.

لمن لا يعرف لأننا استعنا به أكثر من مرة: First Aid هو الكتاب الرسمي التحضير لامتحان المعادلة الأمريكية USMLE وتحديدًا نقصد الـ step 1.

¹³ إنّ البنسلينات المضادة للعنقوديات تسمّى أيضاً البنسلينات المقاومة للبنسيليناز penicillinase-resistant penicillins (وكلا المصطلحين متعارف عليهما عالمياً). يفهم من السلايدات أنّ البنسلينات المضادة للعنقوديات هي نفسها البنسلين M (لاحظ أنّ أدوية البنسلين M ستُعاد هنا)، ولكن لم نجد ما يُسمّى البنسلين M إلا في بعض مواقع النت وللأسف لم نجد ما يؤكد هذه المعلومة.

✍️ تقاوم التخرب بالبنسليناز Penicillinase (وهو أحد أنزيمات البييتالاكتاماز).

✍️ تستعمل في معالجة الإنتان **بالعنقوديات الذهبية S. aureus**. (هام جداً)

✍️ لا تضيف أي فائدة في معالجة العقديات Strep. Species (بالعقديات نلجأ عادةً للبنسلين G).

✍️ من البنسلينات المضادة للعنقوديات¹⁴:

(1) كلوكسيسيلين cloxacillin، أوكسيسيلين oxacillin.

(2) **الميتسلين Methicillin**: استعماله نادر بسبب سمّيته.

(3) **الديكلوكساسيلين Dicloxacillin**: يصل إلى تراكيز عالية في البلازما عندما يُستعمل

بطريق الفم بلعاً.

(4) **النافسلين Nafcillin**: يُفضّل استعماله بالطرق الخلالية.

(5) **الفوكلوكساسيلين Flucloxacillin**:

▪ مقاوم للحموضة، يُستعمل بطريق الفم بلعاً أو بالطرق الخلالية.

▪ مقاوم للبييتالاكتاماز، لكن **طيف تأثيره محدود** في معالجة الإنتانات بالعنقوديات الذهبية.

الأزولوسيلين Azlocillin¹⁵:

✓ يتأثر بالحموضة ويُستعمل فقط بالطرق الخلالية.

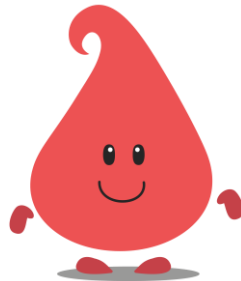
✓ حسّاس للبييتالاكتاماز beta-lactamase

✓ له طيف تأثير واسع يشمل الزائفة الزنجارية Pseudomonas aeruginosa والمتقلبات

Proteus species.

✓ يُستعمل بالطريق الوريدي في معالجة الإنتانات المهددة للحياة عند المرضى ذوي المناعة

المتبّطة مُشركاً مع صادّ يتبع لمجموعة الأمينوغليكوزيدات aminoglycosides.



¹⁴ قرأ الدكتور التعدادات فقط، وركز الدكتور على الأزولوسيلين.

¹⁵ ورد الأزولوسيلين بالسلايدات كأحد البنسلينات المضادة للعنقوديات، ولذكر بكابلان ضمن صنف Extended spectrum وهو صحيح بشكل عام (انظر الفقرة التالية)، وورد بالمرجع العملاق KUCERS' THE USE OF ANTIBIOTICS (الكلام الأدق) كأحد الـ Ureido-penicillins وهي مجموعة تضم كل من: Mezlocillin, Azlocillin, Apalcillin and Piperacillin، وهذه المجموعة حساسة للبييتالاكتاماز، وفعّالة ضد الزائفة، ولكن الأزولوسيلين تبطل فعاليته في تجمع كثيف من الزوائف في ليلة الحضان.

إن التصنيف السابق للبنسلينات صحيح ولكن غير متعارف عليه (لم نجده بأي مرجع)، وننوه أن هناك أكثر من تصنيف للبنسلينات وهناك عدة اختلافات بين المراجع، لذا سنورد الآن تصنيف كابلان بهذا الجدول الجميل المختصر، وهو **للاطلاع** (الجدول فقط للاطلاع) ولكن **هام جداً جداً جداً لتفهم تصنيف البنسلينات** وتحمله في عقلك مدى الحياة...

البنسلين	المزيد من المعلومات	الاستعمال السريري الأهم
البنسلينات ضيقة الطيف Narrow spectrum	حساسية للبيتالاكتاماز. منها: البنسلين G و V	اللوية الشاحبة Treponema Pallidus (السفلس)
البنسلينات ضيقة الطيف جداً Very narrow spectrum	مقاومة للبيتالاكتاماز. منها: Nafcillin, Methicillin, Oxacillin.	الاشتباه أو التأكد بالإصابة بالعنقوديات (إلا MRSA). FISRT AID: use NAF (nafcillin) for staph.
Broad spectrum (aminopenicillins)	حساسية للبيتالاكتاماز. منها: Ampicillin and amoxicillin.	المكورات إيجابية الغرام الإشريكية القولونية المستدمية النزلية الليستيريا المستوحدة البوريليا برغدورفيرية الملوية البوابية
Extended spectrum (antipseudomonal)	حساسية للبيتالاكتاماز. منها: Ticarcillin, Piperacillin.	العصيات سلبية الغرام ومنها الزائفة الزنجارية.

الاستعمالات السريرية للبنسلينات

- إنتانات العقديات (التهاب البلعوم، الحمى القرمزية): Penicillin V¹⁶.
- الجمرة والداء الإفرنجي والموات الغازي (الغنغرينة الغازية بسبب المطثية الحاطمة): Penicillin G.
- إنتانات الطرق التنفسية العليا، التهاب الجيوب، التهاب القصبات: Amoxicillin, Ampicillin.
- التهاب الأذن الوسطى: Ampicillin, Amoxicillin.
- داء لايم Lyme: Amoxicillin.
- الحمى التيفية: Ampicillin.

¹⁶ قال الدكتور: البنسلين V من أقدم أنواع البنسلينات، بسبب كثرة استخدامه على نطاق واسع فظهرت حالات تحسس كثيرة، لذا ارتبط اسمه مع السمعة للتحسس، ولكن في الحقيقة لا يُسبب حالات تحسس أكثر من غيره ولكن كما ذكرنا بسبب كثرة استعماله انتشرت حالات تحسسه.

- الإنتانات بالإشريكية E. coli القولونية والمتقلبات Ampicillin: Proteus.
- التهاب الجلد والأنسجة الرخوة: Flucloxacillin.
- إنتانات العظم والمفاصل: Flucloxacillin.
- الإنتانات بالـ MSSA: Nafcillin.
- الإنتان بالزوائف pseudomonas: Piperacillin.

بعض الملاحظات حول المعالجة بالبنسلينات:

- يُعتبر البنسلين G, V العلاج المختار **للخناق اللوزي الحاد بالعقديات المقيحة** ولمدة 10 أيام.
- إن البنسلين M هو العلاج المختار للإنتانات **بالعنقوديات** (الحساسية للأوكسيسيلين).
- يُستعمل البنسلين A في علاج:
 - الإنتانات بالأيشرشيا الكولونية.
 - الإنتانات التنفسية السفلية.
 - الإنتانات البولية (عدا إنتانات البروستات).
- يُستعمل كل من amoxicillin وحمض الكلافولانك clavulanic acid في معالجة:
 - الإنتانات بالجراثيم المقاومة للأموكسيسيلين amoxicillin.
 - الإنتانات متعددة العوامل الجرثومية (الجراثيم اللاهوائية).
- **يتناقض** امتصاص الأمبسلين ampicillin بوجود الطعام (لذا يُنصح بإعطائه قبل ساعة من الوجبة أو بعد بساعتين من الوجبة).

مُثَبِّطات أنزيمات البيتالاكتاماز β -LACTAMASE INHIBITOR

وهي 3 مركبات:

السولباكتام Sulbactam، التازوباكتام Tazobactam، حمض الكلافولانك Clavulanic acid¹⁷.

آلية التأثير:

- **تتتمي مُثَبِّطات أنزيمات البيتالاكتاماز لمجموعة البيتالاكتامات** (أي تمتلك حلقة البيتالاكتام). وتتملك فعالية مضادة حيوية ضعيفة.

17 إضافة وللحفظ (من كتاب FIRST AID): يُضاف لهم المركب الرابع Avibactam (ميزته أنه لا يحوي حلقة البيالاكتام)، وبذلك تُجمع أوائل حروف المركبات الأربعة بكلمة CAST.

عندما تُشرك مُثَبِّطات أنزيمات البيتالاكتاماز مع بعض البيتالاكتامات تتساند في التأثير **فتزداد فعالية مركبات البيتالاكتام** عن طريق تثبيط أنزيمات البيتالاكتاماز.

- للاطلاع: إنَّ مُثَبِّطات البيتالاكتاماز تحوي حلقة بيتالاكتام، فلماذا لا تستطيع أنزيمات البيتالاكتاماز تدمير مُثَبِّطات أنزيمات البيتالاكتاماز كما تُدمر بقية مركبات البيتالاكتام؟
- الجواب: تعمل أنزيمات البيتالاكتاماز على تدمير مركبات البيتالاكتام من خلال خطوتين، الأولى هي الارتباط بحلقة البيتالاكتام (برابطة تساهمية) وشطرها، الثانية هي انفصال البيتالاكتاماز عن المركب لتمارس عملها على باقي الجزيئات. أنزيمات البيتالاكتاماز ترتبط بمُثَبِّطات أنزيمات البيتالاكتاماز كما في الخطوة الأولى ولكن تكون الرابطة التساهمية هنا أقوى بكثير بحيث لا تسمح بانفصال أنزيمات البيتالاكتاماز عن مُثَبِّطات أنزيمات البيتالاكتاماز، وبالتالي تثبيط أنزيمات البيتالاكتاماز. (ويكيبيديا)

طيف التأثير (لم يتحدث عنها الدكتور):

- ✍ العنقوديات oxa S، **اللاهوائيات**، المكورات البنية، المستدميات النزلية، **المعويّات**.
- ✍ ليس لها تأثير على الرئويّات ذات التحسّس المُتناقص للبنسيلين والعنقوديّات oxa R لأنّ الآلية في المقاومة ليست أنزيمات البيتالاكتاماز وإنما نتيجة تبديل في الهدف PLP.

التأثيرات غير المرغوبة (لم يتحدث عنها الدكتور):

- هي نفسها بالنسبة للبيتالاكتامينات (لاكتامات أو لاكتامينات نفس المعنى: 3) بالإضافة إلى:
- ✍ اضطرابات هضمية: غثيان، إقياءات، إسهال.
- ✍ داء الفطار بالمبيّضات البيضاء.

المشاركات الدوائية (هام جداً):

غالباً لا تستعمل هذه المركبات لوحدها وإنما بالمشاركة مع صادات أخرى، وهذا ما يسمح بتوسيع طيف تأثير عائلة البيتالاكتام، نذكر من هذه المشاركات:

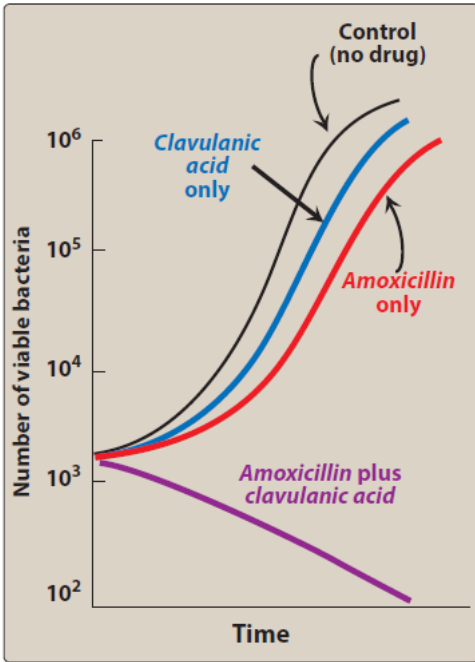
الكلافولانات Clavulanate تتم مشاركته مع:

✍ الأموكسيسيلين Amoxicillin (Augmentin*, Ciblor*)

✍ التيكارسيلين Ticarcillin (Timentin*, Claventin*)

السولباكتام Sulbactam مشاركته مع: الأميبيسيلين Ampicillin (Unasyn*, Unacim*)

التازوباكتام Tazobactam مشاركته مع: البييراسيلين Piperacillin (Zosyn*, Tazocilline*)



صورة توضح مثالاً للاطلاع ولفهم الفكرة: يوضح المخطط معدل نمو الإشريكية الكولونية بوجود الأموكسيسيلين بمشاركة أو دون مشاركة حمض الكلافولانيك.

ثانياً: المونوباكتمات (Aztreonam) ¹⁸ (بيتلاكتام)

طيف تأثيره محدود يشمل العصيات سلبية الغرام فقط.
الحرائك الفارماكولوجية: يُعطى بالطرق الخلائية فقط.

ثالثاً: الكاربابينامات Carbapenems (بيتلاكتام)

- ♣ هي **الأوسع طيفاً** بين المضادات الحيوية المعروفة.
- ♣ تتناول في فعاليتها الجراثيم إيجابية الغرام وسلبية الغرام الهوائية واللاهوائية.

آلية التأثير:

✍ تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي. ✍ مبيدة للجراثيم.

طيف التأثير:

واسع جداً، ولكن تقاومها العنقوديات oxa R.

ليس لها تأثير على كل من:

- ✗ المكورات العنقودية المقاومة للميتسلين MRSA
- ✗ العنقويات سلبية المختراز Staph coagulase-negative

¹⁸ المونوباكتمات ذُكرت بالسلايدات في موضعين، الأول في سلايدات البنسلينات، والثاني في سلايدات السفالوبورينات، ولكن عالمياً يُصنّف كصنف لوحده من مثبطات جدار الجرثوم. وكذلك الكاربابينامات ذُكر مرة ضمن البنسلينات وذُكر كنصف لوحده.

✗ المطثية العسيرة Clostridium difficile

✗ الستينوتروفوموناز المالتوزية Stenotrophomonas maltophilia (أحد الزائفات)

✗ النوكارديا Nocardia

الاستعمالات السريرية:

- ✗ الإلتهابات البطنيّة.
- ✗ الإلتهابات بالزائفة الزنجاريّة Pseudomonas aeruginosa.
- ✗ حمى نقص المعتدلات¹⁹.

تُعطى بالطريق الوريدي فقط، وهي ذات طيف تأثير واسع:

- ✗ الإيميبينيم Imipenem دوماً يُعطى مع الكلستين cilastin (Primaxin*)²⁰ (الكلستين يثبط تعطيل الإيميبينيم في الكلية).
- ✗ الميروبنيم Meropenem (Merrem*).
- ✗ الإرتابنيم Ertapenem (Invanz*).
- ✗ الدوريبينيم Doripenem (Doribax*).

التأثيرات غير المرغوبة:

1. غثيان وإقياء.
2. نوبات.
3. أليرجيا تتصالب مع البنسلينات.

رابعاً: السيفالوسبورينات Cephalosporines (بيتالاكتام)

- ✗ مركبات نصف صناعية مُشتقة من البيتالاكتامات β -lactams.
- ✗ مبيدة للجراثيم، أكثر مقاومةً للبيتالاكتاماز β -lactamases عامةً.
- ✗ تعتبر بدائل جيدة للبنسلينات عندما تتطلب المعالجة طيف تأثير واسع.
- ✗ يجب ألا تستعمل كخيار علاجي أولي إلا إذا كانت الجراثيم معروفة التحسس لها.

آلية التأثير

✗ مبيدة للجراثيم.

✗ تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي.

¹⁹ ذُكرت بمرجع الينكوت ضمن التأثيرات الجانبية.

²⁰ FIRST AID: Always administer Imipenem with cilastatin (inhibitor of renal dehydropeptidase I) to ↓ inactivation of drug in renal tubules. With imipenem, "the kill is lastin' with cilastatin."

آليات المقاومة الجرثومية

- ✍ تخريب الببتاكتاماز beta-lactamases (تحديداً cephalosporinases).
- ✍ نقص الألفة بين السيفالوسبورينات cephalosporins والـ (PBPs).
- ✍ تدفق السيفالوسبورينات cephalosporins من الجرثوم (أي خروجها من الجرثوم).

تم تصنيف السيفالوسبورينات في خمسة أجيال

تختلف هذه الأجيال فيما بينها ب (لم يذكر الليبنكوت رقم 4+3):

- 1) طيف التأثير.
- 2) المقاومة للببتاكتاماز beta-lactamases.
- 3) مقدار الـ CMI.
- 4) عبور الحاجز الدموي الدماغي.

7. مركبات الجيل الأول: إعطاء فموي

السيفازولين Cefazolin السيفالكسين cephalexin السيفادروكسيل cefadroxil

2. مركبات الجيل الثاني: إعطاء فموي

السيفوروكزائم cefuroxime السيفاكلور cefaclor
السيفبروزيل cefbrozil السيفوكسيتينيل cefoxitinl

3. مركبات الجيل الثالث: إعطاء فموي أو خلالي

السيفترياكسون ceftriaxone السيفكسام cefixime
السيفوتاكسام cefotaxime السيفتازيديم Ceftazidime
السيفتيزوكسام ceftizoxime السفدينير cefdinir

4. مركبات الجيل الرابع: إعطاء خلالي

السيفيبيم Cefepime

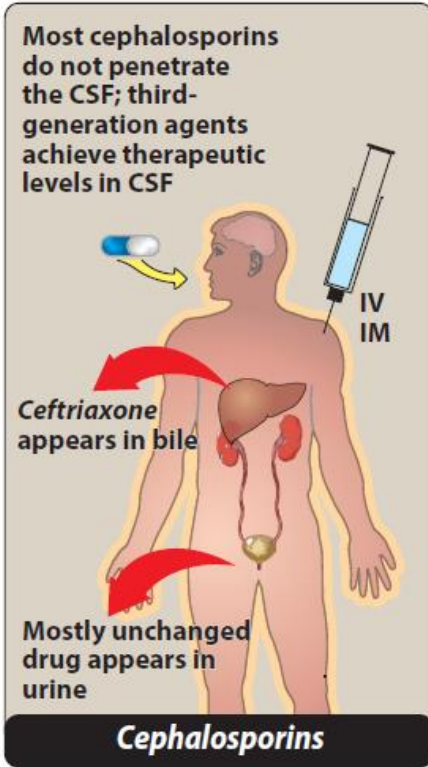
5. مركبات الجيل الخامس: إعطاء خلالي

السيفتوبيبرول Ceftobiprole

من الأمثلة عن السيفالوسبورينات أيضاً (ذكرت بسلامة أخرى):

Cefoperazone, Moxalactam Cefotetan, Cefmetazole Cefamandole

الحرائك الفارماكولوجية للسيفالوسبورينات



✍ **الجيل الأول والثاني:** تُعطى عن طريق الفم بلعاً، ولا

تنتشر إلى السائل الدماغي الشوكي.

✍ **الجيل الثالث:** يُعطى عن طريق الفم أو بالطرق الخلائية.

▪ يتصف الفموي (أي عند الإعطاء الفموي: 3)

بجاهزية سيئة أقل من جاهزية الجيل الأول.

▪ يتصف الخلالي بانتشار جيد وبخاصة للسحايا.

✍ **الجيل الرابع والخامس:** تُعطى حقناً في الوريد أو العضل.

✍ يتم إخراج السيفالوسبورينات عن طريق الكلية (عدا

السفترياكسون ceftriaxone).

✍ يتصف السفترياكسون ceftriaxone لوحده بنصف عمر

حيوي طويل مما يسمح باستعماله مرة واحدة / اليوم.

طيف التأثير السيفالوسبورينات (لم يقرأه الدكتور إلا ما وضع ضمن إطار)

✍ **مركبات الجيل الأول: العقديات،** العنقوديات oxa S، المستدميات النزلية غير المفرزة

للبيتالاكتاماز، سلالات المعويات غير المفرزة للسيفالوسبوريناز (أيشيريشيا القولونية

والميرابيلية "المتقلبات الرائعة Proteus mirabilis"). نضيف من AS: MSSA.

✍ **مركبات الجيل الثاني:** زيادة الفعالية على الجراثيم المعوية وزيادة الفعالية على اللاهوائيات

(cephamycine). نضيف من AS: **المستدمية والنيسريا.**

✍ **مركبات الجيل الثالث المعطاة عن طريق الفم:** زيادة الفعالية على الجراثيم G- (سلبية

الغرام) وتناقصها على المكورات G+ (إيجابية الغرام).

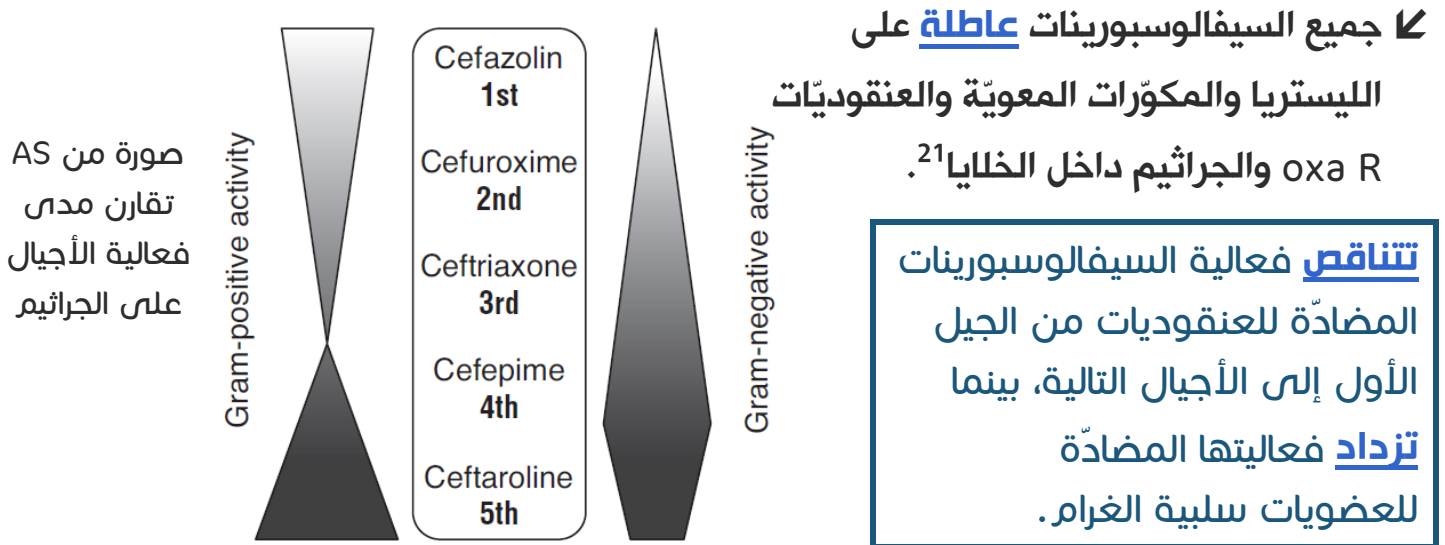
✍ **مركبات الجيل الثالث المعطاة عن طريق الخلال:** فعالة على الرئويات ذات التحسس

المتناقص للبنسيلين (PDSP) penicillin decreased sensitivity pneumoniae.

✍ نضيف من AS: أحد أدوية الجيل الثالث يطال الزائفة.

✍ **مركبات الجيل الرابع:** فعالة على العديد من سلبيات الغرام وبعضها فعال على الزوائف.

▪ من AS: طيف الجيل الرابع = طيف الجيل الأول + طيف الجيل 3.



الاستعمالات السريرية للسيفالوسبورينات

1. التهاب الهلل Cellulitis: السيفالكسين cephalexin.
2. التهاب السحايا: سيفترياكسون ceftriaxone.
3. الوقاية في الجراحة: سيفوتيتان cefotetan.
4. تستعمل أفراد الجيل الثالث والرابع في معالجة الإلتهابات المكتسبة في المشافي، ولإسيما
الإمعايات متعددة المقاومة (إجراء اختبار التحسس).
5. تستعمل الأشكال الفموية في الإلتهابات قليلة الخطورة. ونحتفظ بالأشكال الخالية للإلتهابات
الخطيرة وعادة تكون مشتركة مع مركبات أخرى.
6. لا تُستعمل أفراد الجيل الأول والثاني في معالجة التهاب السحايا المؤكد والمثبت (لأن
انتشارها ضئيل للمسافات تحت العنكبوتية).

التأثير غير المرغوبة

- ارتكاسات أليرجيائية (~10%) تتصالب مع البنسيلينات penicillins²².
- ركودة صفراوية باستعمال مقادير كبيرة من السفترياكسون ceftriaxone²³.
- اضطرابات دموية وظاهرة الـ disulfiram بعد استعمال السيفوتيتان cefotetan.

²¹ من كابلان: الجراثيم التي لا تؤثر عليها السيفالوسبورينات مجموعة LAME: Listeria + Atypicals + MRSA + Enterococci.

²² أي أن 10% من الأشخاص المتحسسون للبنسلينات لديهم حساسية للسيفالوسبورينات، وفي النسخة الأخيرة للينكوت ذكر النسبة 3% لـ 5%.

²³ من لينكوت للحفظ والفهم: السفترياكسون ceftriaxone يتم طرحه عبر الصفراء (عكس عموم السيفالوسبورينات). نحفظ السفترياكسون
بيكره الصفراء 3: فهي تطرحو خارج الجسم 3: وهو ييعملا ركودة 3.

✍️ الديسولفيرام Disulfiram من الأدوية المستعملة في علاج إدمان الكحول فهو يؤدي إلى أعراض عدم تحمل للكحول.

- ✍️ تأثيرات غير مرغوبة من السلايد: إنتان بالمطثية العسيرة Clostridium difficile، التهاب كلية وقصور كلوي، خمج إضافي، انزعاج هضمي عندما تستعمل عن طريق الفم بلعاً.
- ✍️ وذكر بسلايد آخر أن التأثيرات غير المرغوبة للـ Cephalosporin تشمل:
- ✍️ نقص بروتومبين الدم (نقص الفيتامين K المنتج من الفلورا المعوية "تثبيط اصطناعه").
- ✍️ عدم تحمل الكحول.
- ✍️ التهاب وريد.
- ✍️ نقص بوتاسيوم الدم.

خامساً: الغليكوببتيدات Glycopeptids

من أمثلتها: الفانكوميسين Vancomycin، التيكوبلانين Tiecoplanine (يُشبه الفانكوميسين).

آلية التأثير:

- ★ تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في مراحله الأولى (نشرح أكثر لاحقاً).
- ★ تأثير مبيد للجرثوم، بطيء معتمد على الزمن.

آلية المقاومة (لم يتحدث عنها الدكتور):

نادرة الحدوث حتى الآن، وتطال العقنوديات والمعوّيات (لذا يجب الحد من استعماله كي لا تتطور آلية مقاومة له بشكل كبير).

طيف التأثير (ذكر الدكتور الفكرة الأولى فقط من هذه الفقرة):

- ✍️ تؤثر بشكل أساسي في الإنتانات بالعنقوديات المقاومة للأوكسيسيلين OXA R. (هام)
- ✍️ تؤثر فقط في الجراثيم إيجابية الغرام (العنقوديات، العقديات، الرئويات، المعويات، الليستريا، المطثيات الصعبة).
- ✍️ بينما لا تؤثر في سلبيات الغرام واللاهوائيات السلبية والجراثيم داخل الخلايا.

الحرائك الفارماكولوجية:

- ★ يُعطى **الفانكوميسين vancomycin عن طريق الوريد فقط وبيطء** (عادةً تسريب وريدي خلال ساعة أو ساعتين).
- ★ بينما يُعطى التيكوبلانين tiecoplanine عن طريق الوريد أو العضل.

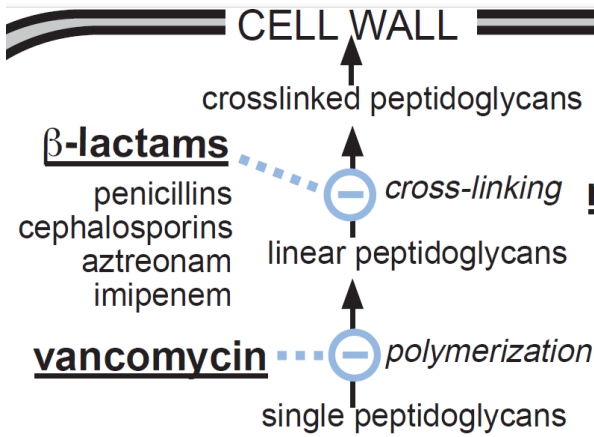
- ☆ لا تمتص من السبيل الهضمي، وتطرح عن طريق الكلية.
- ☆ العمر النصفى لـ teicoplanine طويل.

التأثيرات غير المرغوبة (لم يتحدث عنها الدكتور):

- ☆ تسمم كلوي، تسمم سمعي، التهاب وريد وفرط تحسس.
- ☆ تستعمل غالباً بالمشاركة للحد من اتساع المقاومة.

الفينكوميسين Vancomycin²⁴

آلية تأثير الفينكوميسين:



صورة توضح مواقع تأثير كل من البيتالاكتامات والفانكوميسين

مبيد للجراثيم باستثناء المكورات المعوية Enterococcus.

يُثبَط اصطناع الجدار الجرثومي في موقع مختلف عن البيتالاكتامات Beta-lactams.

حيث يُثبَط اصطناع وتركيب المرحلة

الثانية من الببتيدوغليكان بوليميراز

peptidoglycan polymers.

يرتبط بدقة مع الجزء الطليعي من الجدار

الخلوي D-alanyl-D-alanine.

آلية المقاومة الجرثومية:

يؤدي الاستعمال المطول والعشوائي إلى نشوء المقاومة الجرثومية.

تنتج المقاومة عن تبديل في موقع ارتباط الـ D-alanyl-D-alanine على الببتيدوغليكان:

- تُستبدل نهاية الـ D-alanine بالـ D-lactate.
- تناقص الارتباط وبالتالي الفعالية الفارماكولوجية.
- إنتاج مركبات خلوية جديدة لا يمكن للفانكوميسين vancomycin تثبيطها.

طيف التأثير الفينكوميسين (لم يتحدث عنها الدكتور إلا ما وضع ضمن إطار):

يشمل الجراثيم إيجابية الغرام فقط، منها (أول 3 تعدادات هم الأهم):

²⁴ من الجدير بالذكر أن الفانكوميسين ليس من مركبات البيتالاكتام وهذا يظهر وضوحاً من آلية عمله المختلفة.

- المكورات الذهبية الحساسة للميتسلين (MSSA)، والمقاومة للميتسلين (MRSA).
- المطثيات بما فيها المطثية العسيرة Clostridium difficile.
- المكورات المعوية Enterococcus sp²⁵. (هامة، وردت بكابلان)
- المكورات العنقودية سلبية المخثرات coagulase-negative staphylococci.
- العقدية الرئوية Streptococcus pneumoniae (including PRSP).
- العقدية المخضرة Viridans Streptococcus.
- الوتدية الخناقية Corynebacterium diphtheriae، عصيات الليستريا bacillus listeria،
- الشعيرة الفطرية Actinomyces.
- المكورات الهضمونية Peptococcus، العقديات الهضمونية Peptostreptococcus.

■ بينما لا يملك فعالية ضد سليبات الغرام الهوائية واللاهوائية.

الاستعمالات السريرية للفينكومايسين (هام):

1. الإنتانات الناجمة عن العنقوديات المقاومة للميتسلين methicillin:
 - bacteremia إنتان الدم
 - pneumonia ذات الرئة
 - endocarditis التهاب الشغاف
 - peritonitis التهاب البريتوان
 - skin and soft tissue infections إنتانات الجلد والنسج الرخوة
 - osteomyelitis التهاب العظم والنقي
2. إنتانات إيجابيات الغرام الخطرة عند المرضى المتحسسين للبتالاكتامات.
3. الإنتانات الناجمة عن عدة عوامل جرثومية مقاومة.
4. التهاب الشغاف أو في الوقاية الجراحية في حالات منتقاة.

التأثيرات غير المرغوبة للفينكومايسين:

تشابه سمّيته مع الأمينوغليكوزيدات aminoglycosides لذلك يجب مراقبة تراكيزه البلاسمية.

1. السمية الكلوية والسمعية:

✓ نادرة الحدوث عندما يُستعمل لوحده، وكثيرة الحدوث عندما يُشرك مع أدوية سامة للكلية والسمع.

²⁵ Sp اختصار لـ species (جنس أو صنف)، ذكرنا سابقاً أن الفينكومايسين مبيد للجراثيم باستثناء المكورات المعوية (سلايد) قد يكون المقصود أن آلية عمل الفينكومايسين فعال على المعوية ولكن ليس مبيداً لها، وقد تكون الجملة خاطئة، ولكن المؤكد أنه فعال على المكورات المعوية.

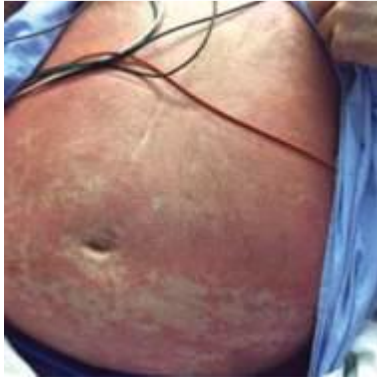
✓ من عوامل الخطورة: التلف الكلوي، المعالجة المطوّلة، المقادير الكبيرة، المشاركة مع أدوية سامة.

2. الجلدية (سلايد): الطفح.

3. الدموية (سلايد):

نقص الكريات البيضاء، نقص الصفائح إثر المعالجة المطوّلة، التهاب الوريد الخثري.

4. متلازمة الرجل الأحمر Red man syndrome (هام):



✳ تتظاهر باحمرار، حكة، حمى، طفح على الوجه وأعلى الصدر.

✳ تنتج من **سرعة تسريب** الفينكومايسين في الوريد، لذلك يجب:

(1) تسريبه على الأقل خلال 60 دقيقة ويمكن إطالة التسريب حتى (2-3 ساعات).

(2) أو المعالجة مسبقاً بمضادات الهيستامين antihistamines في بعض الحالات.

FIRST AID: NOT red: Nephrotoxicity, Ototoxicity, Thrombophlebitis, Red man syndrome.

سادساً: الفسفومايسين Fosfomycin

آلية التأثير الفسفومايسين:

- تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في مراحله الأولى.
- تأثير مبيد معتمد على التركيز (على العصيات سلبية الغرام G⁻ B).

طيف التأثير: العنقوديات oxa S وأحياناً oxa R.

الحرائك الفارماكولوجية (سلايد):

✳ يُستعمل فقط بالطرق الخلالية. ✳ يُطرح في البول بشكله الفعال.

التأثيرات غير المرغوبة (سلايد):

- وارد صوديوم هام²⁶، نقص بوتاسيوم الدم، التهاب وريد.

²⁶ أحياناً يُعطى الفسفومايسين كـ (disodium fosfomycin) وهذا يُشكل وارداً من الصوديوم للجسم.

التحذيرات (هام):

- يستعمل دائماً بالمشاركة لمنع حدوث الطفرات المقاومة.
- مبارك لقد أنهيت أكبر محور في هذه المحاضرة، حان وقت المراجعة وتنظيم المعلومات وحفظها جيداً.....

أوفر فيو

مركبات البيتالاكتام

كل دواء ينتهي بـ cillin هو بنسيلين.

تحتوي جميعها حلقة البيتالاكتام.

آلية عملها ترتبط مع البروتينات الرابطة للبنسيلين (PBPs) وتعطلها.

Ureido-penicillins	Carboxy-penicillins	Penicillin M (Aminopenicillins)	Penicillin A	G, V	نوع البنسيلين
بيبرسلين Piperacillin ميزلوسيلين Mezlocillin	تيكارسيلين Ticarcillin	كلوكساسيلين Cloxacillin ديكلوكساسيلين Dicloxacillin فلوكلوكساسيلين Flucloxacillin أوكسيسيلين Oxacillin نافيسيلين Nafcillin	أموكسيسيلين Amoxicillin أمبيسيلين Ampicillin	—	أدويته
+	+	—	+	+	الحساسية للبيتالاكتاماز
وصارت تصرخ ما ريدو ما ريدو طلالاع برااا وقلعتو وقعت تبكي لرفيقتا ميزو 3:	أخذتن (تيك) وكبتن بالبوكس...	سيلينا بنت نفسية كثير، فسخت هي والأكس تبعا أمين فقعدت تدور بغراضو ولقت كنزة فلو وساعة (كلوك)....	AmOxicillin has greater Oral bioavailability than ampicillin.	—	قصة للحفظ

النوع	Penicillin G, V	Penicillin A	Penicillin M (Aminopenicillins)	Ureido-penicillins
الاستعمال السريري	إنتانات العقديات (التهاب البلعوم، الحمى القرمزية): Penicillin V الجمرة والداء الإفرنجي والموات الغازي: Penicillin G	Ampicillin: الحمى التيفية، الإنتانات بالإشريكية القولونية والمتقلبات. Amoxicillin: داء لايم. كلاهما: إنتانات الطرق التنفسية العليا، التهاب الجيوب، التهاب القصبات، التهاب الأذن الوسطى (حفر وتنزيل لاختصاص أذن أنف حنجرة: P)	المختار لمعالجة العنقوديات: Flucloxacillin التهاب الجلد والأنسجة الرخوة، إنتانات العظم والمفاصل (اختصاص جلدية عضية: P) الإنتانات بال MSSA: Nafcillin Use naf (nafcillin) for staph	استخدام Piperacillin للإنتان بالزوائف (الزوائف بتبدأ ب P نختار دوا فيه PP: ρ)

🔥 قد تقاوم الجراثيم هذه الصادات عبر عدة آليات:

1. تلف في البروتينات الرابطة للبنسيلين (PBPs).
2. إنتاج أنزيمات البيتالاكتاماز β -lactamases.
3. تناقص دخول أو تزايد خروج الصاد.

مثبطات أنزيمات البيتالاكتاماز:

🔥 تشترك مع بعض البيتالاكتامينات **فتزداد فعاليتها** عن طريق تثبيط أنزيمات البيتالاكتاماز.
🔥 وهي 4 مجموعين بكلمة CAST: ومشاركاتهم

1. Clavulanic acid: Amoxicillin, Ticarcillin (3: الزبالة المحمضة)
2. Avibactam (للاطلاع)
3. Sulbactam: Ampicillin (أم بلال سلبت)
4. Tazobactam: Piperacillin (براا في خبز تازا)

الكاربابينامات Carbapenems:

▪ الإيميبينيم Imipenem مع cilastin

With imipenem, "the kill is lastin' with cilastati

▪ الميروبينيم Meropenem الإرتابنيم Ertapenem الدوريبينيم Doripenem

حسب ما ورد في هذه المحاضرة (يعني هي من اختراعنا على محاضرة ولا تؤخذ كقاعدة عامة) كل دواء ينتهي ب penem هو من الكاربابينامات.

السيفالوسبورينات Cephalosporines:

جيل 5	جيل 4	جيل 3	جيل 2	جيل 1
تُعطى حقناً في الوريد أو العضل.		يُعطى عن طريق الفم أو بالطرق الخلالية. ويتصف الخلالي بانتشار جيد وبخاصة للسحايا.	تُعطى عن طريق الفم بلعاً، ولا تنتشر إلى السائل الدماغي الشوكي.	
—		الالتهابات المكتسبة في المشافي، ولاسيما الإلتهابات متعددة المقاومة	لا تستعمل في معالجة التهاب السحايا المؤكد والمثبت	
—	—	معالجة التهاب السحايا: ceftriaxone. السفترياكسون ceftriaxone بـ 3 الصفراء: 3 فهي تطرحو خارج الجسم وهو يعمل ركودة: 3.	—	معالجة التهاب الهلل: cephalixin

▲ **تتناقص** فعالية السيفالوسبورينات المضادة للعنقوديات من الجيل الأول إلى الأجيال التالية،

بينما **تزداد** فعاليتها المضادة للعضويات سلبية الغرام.

▲ السيفوتيتان cefotetan يُستخدم للوقاية من الجراحة، وقد يُسبب ظاهرة الـ disulfiram.

▲ **جميع** السيفالوسبورينات **عاطلة** على الليستريا والمكورات المعوية والعنقوديات oxa R والجراثيم داخل الخلايا.

حسب ما ورد في هذه المحاضرة (يعني هي من اختراعنا على محاضرة ولا تُؤخذ كقاعدة عامة) كل دواء يبدأ بـ (سيف cef) هو من السيفالوسبورينات.

✍ ولا ننسى المونوبكتامات Monobactam من مركبات البيتاكتام.

الفينكوميسين Vancomycin

▲ يشمل تأثيره الجراثيم **إيجابية الغرام**، بينما **لا** يملك فعالية ضد سلبيات الغرام الهوائية واللاهوائية.

▲ استخداماته هامة ونسرداها في جدول الصفحة التالية.

▲ تأثيراته الجانبية:

NOT red: Nephrotoxicity, Ototoxicity, Thrombophlebitis, Red man syndrome.

✍ لا ننسى الفسفومييسين Fosfomycine من مثبطات الجدار والذي يُستخدم دوماً بالمشاركة.

أهم المعلومات

<p>🔥 طيف تأثيره محدود يشمل العصيات سلبية الغرام فقط.</p> <p>🔥 الحرائك الفارماكولوجية: يُعطى بالطرق الخلالية فقط.</p>	<p>المونوباكتمات Monobactams (Aztreonam)</p>
<p>🔥 هي الأوسع طيفا بين المضادات الحيوية المعروفة.</p> <p>🔥 منها: Doripenem, Ertapenem, Meropenem, Imipenem.</p>	<p>الكارباينيمات Carbapenems</p>
<p>🔥 أكثر مقاومةً للبيتالاكتاماز β-lactamases عامةً.</p> <p>🔥 تختلف الأجيال فيما بينها ب: طيف التأثير. ومقدار ال CMI، والمقاومة للبيتالاكتاماز، وعبور الحاجز الدموي الدماغي.</p> <p>🔥 الجيل الأول والثاني: تُعطى عن طريق الفم بلعاً، وانتشارها ضئيل للمسافات تحت العنكبوتية.</p> <p>🔥 الجيل الثالث: يُعطى عن طريق الفم أو بالطرق الخلالية، وانتشارها جيد وبخاصة للسحايا.</p> <p>🔥 الجيل الرابع والخامس: تُعطى حقناً في الوريد أو العضل.</p> <p>🔥 يتم إطراح السيفالوسبورينات عن طريق الكلية، عدا السفترياكسون ceftriaxone الذي يسبب ركودة صفراوية.</p> <p>🔥 تتناقص فعالية السيفالوسبورينات المضادة للعنقوديات من الجيل الأول إلى الأجيال التالية، بينما تزداد فعاليتها المضادة للعضويات سلبية الغرام.</p> <p>🔥 من تأثيراتها الجانبية: اضطرابات دموية وظاهرة الـ disulfiram بعد استعمال السيفوتيتان cefotetan</p>	<p>السيفالوسبورينات Cephalosporines</p>
<p>🔥 تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في موقع مختلف عن البيتالاكتامات هو البيبتدوغليكان بوليميراز.</p> <p>🔥 تنتج المقاومة عن تبديل في موقع ارتباط الـ D-alanyl-D-alanine على البيبتدوغليكان.</p> <p>🔥 من الاستعمالات: الإنتانات الناجمة عن العنقوديات المقاومة للميتسلين، إنتانات إيجابيات الغرام الخطرة عند المتحسسين للبيتالاكتامات، الإنتانات الناجمة عن عدة عوامل جرثومية مقاومة.</p> <p>🔥 تتشابه سميته مع الأمينوغليكوزيدات لذلك يجب مراقبة تراكيزه.</p> <p>🔥 من تأثيراتها الجانبية: متلازمة الرجل الأحمر Red man syndrome</p>	<p>الفانكوميسين Vancomycin</p>
<p>🔥 تثبيط اصطناع الجدار الجرثومي في مراحله الأولى.</p> <p>🔥 لها تأثير مبيد معتمد على التركيز.</p> <p>🔥 طيف تأثيره: العنقوديات oxa S وأحياناً oxa R.</p> <p>🔥 يستعمل دائماً بالمشاركة لمنع حدوث الطفرات المقاومة.</p>	<p>الفسفومايسين Fosfomycin</p>

خذ استراحة لتخمر المعلومات السابقة في عقلك، ثم نبدأ بمجموعة أخرى من الصادات...

ثانياً: الصادات المؤثرة على تصنيع البروتين

مقدمة لا بد منها: الريبوزومات



- ✓ إن عامل تثفيل الريبوزومات S70، وتتألف الريبوزومات من تحت وحدتين لكل منهما عامل تثفيل خاص بها (تحت وحدة 30S وتحت وحدة 50S).
- ✓ تعمل الريبوزومات على تصنيع البروتينات من خلال ترجمة الـ mRNA.
- ✓ سندرس من الصادات المؤثرة على ما تحت الوحدة S30: الأمينوغليكوزيدات والسيليكينات (منها التتراسيكلين).
- ✓ سندرس من الصادات المؤثرة على ما تحت الوحدة S50: الماكروليدات (منها الإريثرومايسين) والكلورامفينيكول واللينيزوليد.

Nice NOTE form FIRST AID:

- "Buy AT 30, CCEL (sell) at 50."
- 30S inhibitors: A = Aminoglycosides, T = Tetracyclines
- 50S inhibitors: C = Chloramphenicol + Clindamycin, E = Erythromycin (macrolides), L = Linezolid [variable].

أولاً: الأمينوغليكوزيدات (AG) Aminoglycosides

من أهم أدوية هذه المجموعة:

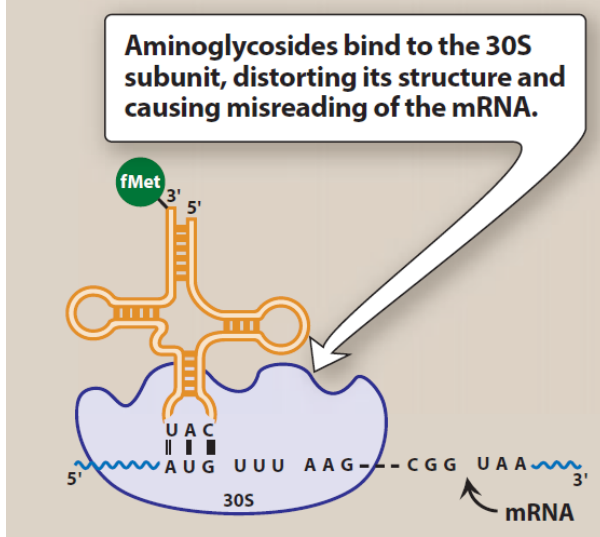
الأمكاسين Amikacin	الديبكاسين Dibekacin	الجنتمايسين Gentamicin
الإيزيباميسين Isepamycin	النيومايسين Neomycin	
النتيلميسين Netilmicin	السبكتينومايسين Spectinomycin	
الستربتومايسين Streptomycin	التبرامايسين Tobramycin	

- من لينكوت: إن الأمينوغليكوزيدات المشتقة من Streptomyces لها النهاية mycin.
- بينما المشتقة من Micromonospora لها النهاية micin.

▪ من FIRST AID (gnats تجمع الأحرف الأولى لبعض الأدوية السابقة):

Mean (aminoglycoside) **GNATS** cannot kill anaerobes.

آلية التأثير الأمينوغليكوزيدات:



صورة توضح
آلية عمل
الأمينو
غليكوزيدات

- تثبيط اصطناع البروتينات بالتثبيت على الريبوزومات (ما تحت الوحدة S30).
- تأثير مبيد للجراثيم معتمد على التركيز.

طيف التأثير الأمينوغليكوزيدات:

- **فعالة:** الجراثيم سلبية الغرام، العنقوديات الحساسة على الأوكسيسيلين oxacillin، المكورات سلبية الغرام، الليستيريا.

- **غير فعالة:** العقديات، المكورات المعوية، المكورات الرئوية، اللاهوائيات²⁷، الجراثيم داخل الخلية، العنقوديات المقاومة للأوكسيسيلين oxacillin.
- إذاً خلاصة: تستعمل في معالجة الإنتانات **بالجراثيم سلبية الغرام الهوائية الخطرة** (الإنتانات المكتسبة داخل المشافي nosocomial).

المشاركات الدوائية للأمينوغليكوزيدات:

- تستعمل الأمينوغليكوزيدات بشكل **عام مشاركة مع بيتالاكتامات (تساند في التأثير) أو كينولون مفلور²⁸**.
- تشترك عادةً مع مجموعة الـ β -lactams لتوسيع طيف تأثيرها فيشمل المكورات إيجابية الغرام والعنقوديات الحساسة للأوكسيسيلين (methicillin) oxacillin والعقديات.
- تقاوم كل من المكورات العقدية والمعوية الأمينوغليكوزيدات مقاومة طبيعية، وإذا كانت هذه المقاومة ذات مستوى ضعيف فتشارك مع البييتالاكتاميات لتفعيلها (فعل تساندي).

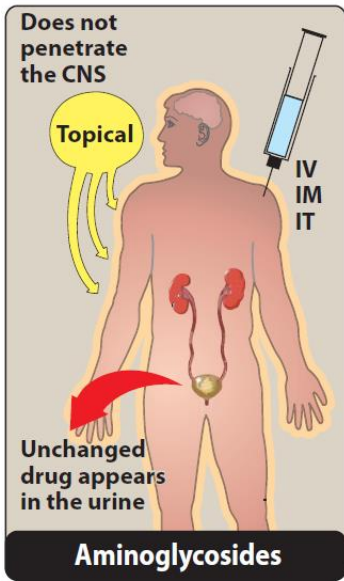
²⁷ تذكر جملة الفيروس إيد **GNATS** (aminoglycoside) Mean cannot kill anaerobes. إضافة من لينكوت نسخة 4: الأمينوغليكوزيدات فعالة فقط على العضويات الهوائية لأن اللاهوائية المجبرة تفتقر إلى جهاز النقل المعتمد على الأوكسيجين.

²⁸ إضافة من لينكوت نسخة 4: تتساند الأمينوغليكوزيدات مع المضادات الحيوية من البييتا لكتام لأن الأخيرة تؤثر في تركيب جدار الخلية مما يعزز انتشار الأمينوغليكوزيدات إلى داخل الجرثوم.

الاستعمالات السريرية للأمينوغليكوزيدات:

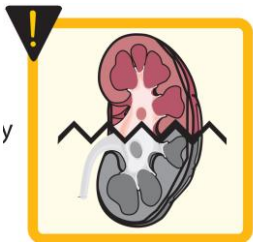
1. التهابات البروستات الحادة. والتهابات الطرق البوليّة العليا.
2. التهاب الشغاف الإنتاني. والتهاب البريتوان.
3. الإنتانات الرئويّة بجراثيم المشافي.
4. التهاب المفصل الوحيد الحاد.
5. التهاب السحايا بالليستريا.

الحرائك الفارماكولوجيّة للأمينوغليكوزيدات:



- ♣ تستعمل فقط **بالطرق الخلوية**، حقنة واحدة / اليوم IV أو IM لتحسين الفعالية (تأثير مبيد معتمد على التركيز) وإنقاص السمية (التثبّت الكلوي قابل للإشباع).
- ♣ ويُفضّل إعطاؤها **بجرعة وحيدة يومية** (لأنها تملك تأثير ما بعد الصادة).
- ♣ بينما يُستعمل النيومايسين neomycin **موضعياً فقط** نظراً لسميّته.
- ♣ تملك انتشار ضعيف (عدا للكلية والمشيمة)، ولا تنتشر إلى السائل الدماغي الشوكي.
- ♣ يتم إخراجها عن **طريق الكلية** بشكل فعّال.

التأثيرات غير المرغوبة:



- **تسمّم كلوي (15-25% عكوس)** عادةً يحدث نتيجة:
 - ⚡ المقادير الكبيرة من الدواء، أو بإطالة فترة الاستعمال.
 - ⚡ أو لدى وجود مسبق لقصور كلوي.
 - ⚡ أو في سياق التداخل الدوائي مع أدوية سامة للكلية.

أكثر هذه الأدوية سميّة كلويّة هو النيومايسين Neomycin.

- **تسمّم سمعي (~ 25 %):** إصابة دهليزيّة قوقعيّة، تكون الإصابة الدهليزيّة **عكوسة** أما الإصابة القوقعيّة فهي **غير عكوسة** ويمكن أن تؤدي إلى فقد السمع²⁹، تحدث نتيجة:
 - ⚡ استعمال مقادير كبيرة أو لفترة طويلة.

²⁹ هكذا ذكر بسللايد، وبسللايد آخر ذكر أن الإصابتين غير عكوسة وهو ما يتوافق عموماً مع مرجع Rang and Dales Pharmacology و AS.



⚠️ أو نتيجة استعمال مسبق لهذه الأدوية.
⚠️ أو لدى وجود قصور كلوي أو إصابة سمعية.

أقل هذه الأدوية سمية سمعية هو النتيلميسين Netilmicin.



- خطر تسمم سمعي عند الجنين (بسبب مرورها عبر المشيمة).
- تأثيرات سامة عضلية عصبية (حصار حاد للوحة العصبية العضلية).
- حوادث أليرجيائية (نادرة الحدوث).
- حدوث زلة تنفسية (نادر).

■ نعود لنذكر بجملة الفيرست إيد ونضيف لها بعض المعاني:

"Mean" (aminoglycoside) GNATS ca~~NOT~~ kill anaerobes.

■ الأحرف المائلة هي التأثيرات الجانبية:

Nephrotoxicity, Neuromuscular blockade, Ototoxicity, Teratogen³⁰.

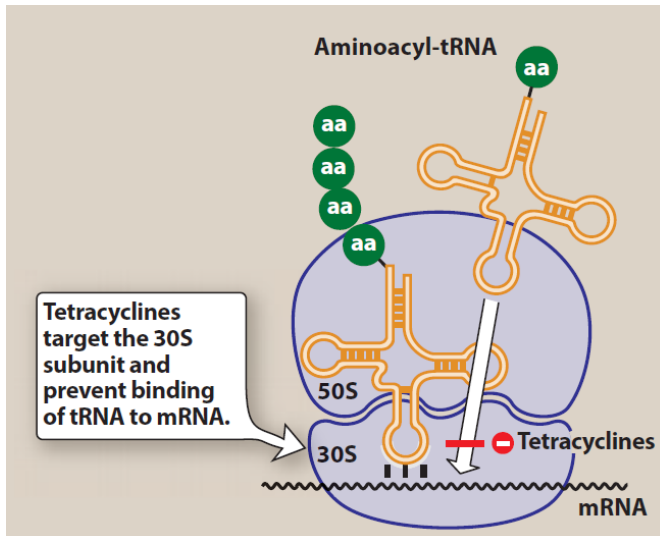
ثانياً: السيكلينات Cyclines

المواد المتوفرة منها:

مينوسيكليين Minocyclin
ليميسيكليين limecyclin

تيتراسيكليين Tetracycline
ديوكسيسيكليين Doxycyclin

آلية التأثير السيكلينات:



- تثبيط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبيت على ما تحت الوحدة الريبوزومية 30S.
- مثبطة لنمو الجرثوم وأحياناً تبديد الجرثوم بتأثير معتمد على التركيز.

صورة توضح
آلية عمل
التيتراسيكليين

³⁰ معنى Teratogen: مشوه

طيف التأثير والمقاومة:

- ذات طيف واسع، لكنها تستعمل الآن في التأثير على الجراثيم داخل الخلية (عدا الليجيونيللا Legionella "الفيلقية")، البوريلا، الأميبا. من AS: الريكتسيا، غير النمطية.
- تنتقل المقاومة بواسطة البلاسميد وتتضمن آليات العبور إلى الخلية والتعطيل الأنزيمي.

الاستعمالات السريرية للسيكلينات (سلايد، قال الدكتور ما ضمن إطار):

أمراض الريكتسيات، الحمى المالطية، الكوليرا، إنتان المجاري البولية، أمراض الحوض الالتهابية، إنتانات ORL بالمستدميات النزلية، العد (حب الشباب).

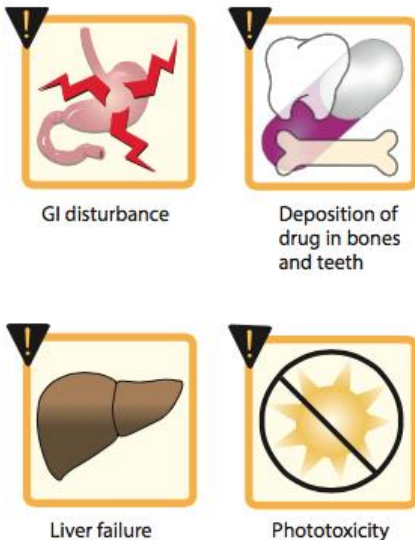
■ أي استعمالات سريرية محدودة جداً.

الحرائك الفارماكولوجية للسيكلينات:

- جاهزية حيوية وانتشار جيد (عدا ال-CSF)³¹.
- يعطى عن طريق الفم والإطراح صفراوي (حسب الليينكوت الإطراح كلوي).

التأثيرات غير المرغوبة للسيكلينات (سلايد):

- اضطرابات هضمية: غثيان وإقياء، آلام شرسوفية، تقرح مريئي، عدم توازن الفلورا المعوية وأحياناً إسهالات خطيرة.
- تحسس ضيائي، تشوهات عظمية وسنية (الطفل > 8 سنوات)، أحياناً دوار.

تأثيرات غير مرغوبة خاصة بالتيتراسيكلين Tetracycline³²:

1. تصبغات بنية غير عكوسة للأسنان في طور النمو (حتى الأجنة). لذا يمنع استعمالها عادة عند الحوامل والأطفال دون 8 سنوات.
2. سمية كبدية وكلوية.

³¹ إضافة من الليينكوت: إن كل من minocycline and doxycycline (فقط) ينتشرون بشكل جيد لـ CSF.

³² تحدث الدكتور عن أول 3 تأثيرات فقط، وهم الأهم.

3. **تحسس للضياء** عند 1-2 ٪ من المرضى المعالجين

بالديمكلوسيلين Demeclocycline.

4. تخريش معدي معوي (حرقة، حس انزعاج،

غثيان، إقياء، إسهال).

5. ارتكاسات تحسسية.

6. اضطراب في الفلورا المعوية.

7. إمكانية تطور أخماج بجراثيم أو فطور مقاومة، مثلاً التهاب القولون الغشائي الكاذب

بالـ Clostridium Difficile.



Vertigo



Avoid in pregnancy

■ هذه التأثيرات الجانبية الكثيرة تحدّ من استخدام هذا المركب.

التحذيرات (سلايد):

- تؤخذ في سياق الوجبة الغذائية.
- يتناقص الامتصاص المعوي بوجود مضادات الحموضة والكلسيوم.
- موانع الاستعمال: الحمل، الإرضاع، الأطفال، التعرض للشمس.

ثالثاً: الماكروليدات Macrolides ومشابهاتها

تمتلك الماكروليدات ثلاث مشابهات رئيسية:

السينيرجستينات synergistines، اللينكوزانيدات lincosanides، الكيتولات ketolides.

الماكروليدات Macrolides:

✍️ الإرتيرومايسين Erythromycin ✍️ السييرامايسين Spiramycin (حفظوه: 3)

✍️ الجوساميسين Josamycin (حفظوه) ✍️ الروكسيترومييسين Roxithromycin

✍️ الكلاريتومييسين Clarithromycin ✍️ الأزيترومييسين Azithromycin

✍️ الديريترومايسين Dirithromycin

اللينكوزانيدات Lincosanides:

✍️ اللينكوماميسين Lincomycin ✍️ الكليندامايسين Clindamycin

■ لا تخط بين الجنتاميسين Gentamicin وهو من الأمينوغليكوزيدات، والكليندامايسين Clindamycin.

السينيرجستينات Synergistines:

الكينوبرستين Quinupristin

البريستيناميسين Pristinamycin

الدالفوبرستين Dalfopristin

الكيتولات Ketolides:

التيلترومايسين Telithromycin

معلومات عامة عن الماكروليدات:

الماكروليدات: هي مضادات حيوية، تستعمل كبداية للبنسلينات penicillins. معظم أفرادها يُثبّط السيستوكروم P450 (لذا تحدث كثرة بالتداخلات الدوائية).

تعتبر الخيار الأول في معالجة إنتانات الأسنان

والإنتانات التنفسية السفلى بالمفطورات الرئوية

والليجيونيلا "الفيلقية" والكلاميديا "المتدثرة"

والإنتانات بالعقديات ولاسيما عند المرضى الذين

يبدون تحسّساً للبنسلينات. (هام)

بينما لا تعتبر خيار في معالجة الإنتانات التنفسية

العلوية³³ أو في إنتانات الأذن أو الجيوب (فعالية

ضئيلة على المستدميات النزلية والرئويات

المقاومة).

لا تفيد في معالجة الإنتانات البولية والحشوية.

آلية التأثير:

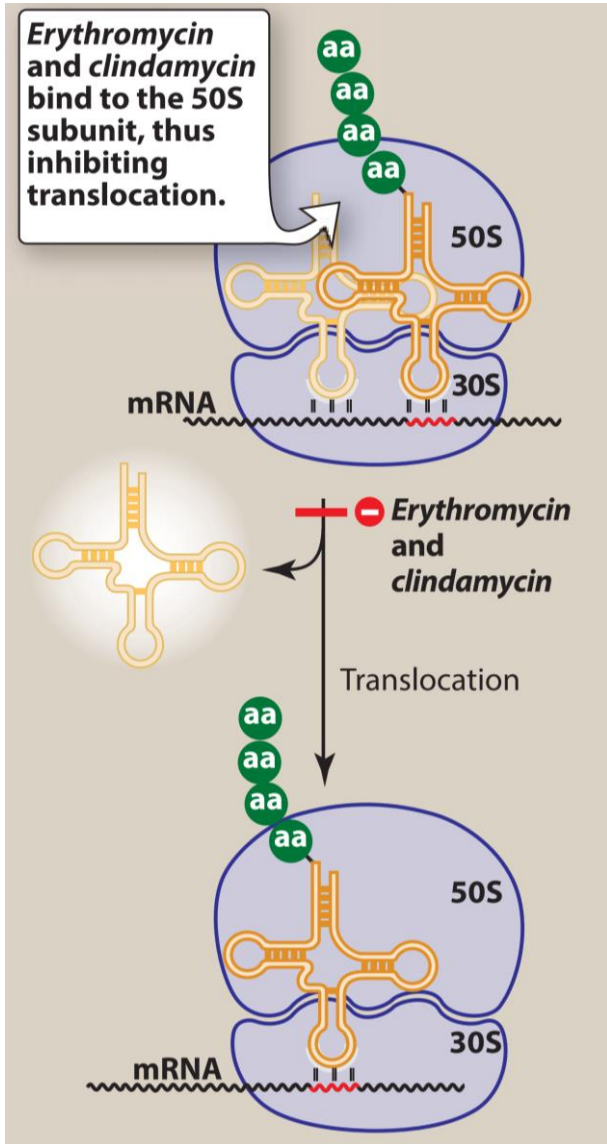
تثبيط اصطناع البروتينات الجرثومية بالتثبّت على

ما تحت الوحدة الريبوزومية S50.

ذات تأثير مُثبّط لنمو الجراثيم.

بعضها مثل الكيتوليدات ketolides لها تأثير

مبيد على الرئويات.



صورة توضح آلية عمل الماكروليدات

³³ حسب antibiotics simplified: الماكروليدات فعالة في الإنتانات التنفسية العلوية والسفلية.

آلية المقاومة الجرثومية:

تنتقل عن طريق البلاسميد أو نتيجة طفرة صبغية³⁴.

طيف التأثير (لم يحدث الدكتور إلا على الماكروليد):

1. الماكروليدات Macrolides:

المكورات إيجابية الغرام (عدا العنقوديات oxa - R) المستدميات النزلية، المفطورات الرئوية، الملويات البوابية، المقوسات. نضيف من AS: غير النمطية.

2. اللينكوزانيدات Lincosanides:

العقديات والعنقوديات oxa - S واللاهوائيات.

3. الكيتولات والسينيرجستينات

Ketolides, synergistines

مشابهة للماكروليدات.

الحرائك الفارماكولوجية:

- ✓ تستعمل عن طريق الفم بلعاً، وهي تدخل بسهولة إلى الخلايا.
- ✓ جاهزية حيوية مختلفة.
- ✓ ذات انتشار جيد (عدا السائل الدماغي الشوكي).
- ✓ لها استقلال كبدي وإطراح صفراوي.

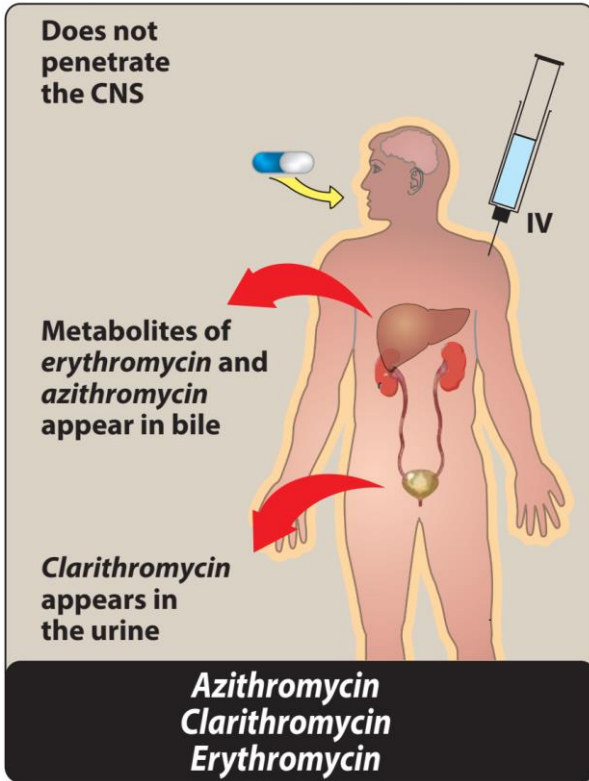
الاستعمالات السريرية:

كما هي بدائل للبنسيلين عند المرضى المتحسسين له وهي تأتي غالباً كخيار ثانٍ كما ذكرنا:

- ذات الرئة بالمفطورات.
- الحمى القرمزية والتهاب البلعوم.
- الكزاز.

كما يُستعمل السيبراميسين spiramycin في معالجة التوكسوبلاسموز (المتصورات).

³⁴ حسب الينكوت بأن المقاومة الجرثومة ترتبط ب: عدم قدرة الجرثوم على التقاط الصاد، وجود مضخة تُخرج الدواء إلى خارج الجرثوم، تناقص ألفة تحت الوحيدة S50 إلى الصاد.



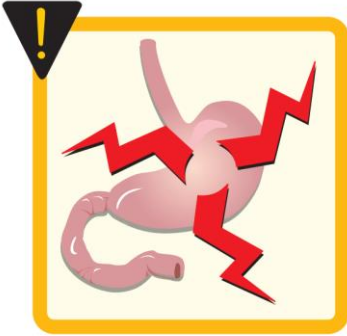
١٤ يُستعمل **الكلاريثروميسين clarithromycin** في القضاء على الملويّات البوابية *H. pylori* أثناء المعالجة الأساسية **للقرحة الهضمية** (يُعتبر أحد أركان المعالجة الثلاثة للقرحة، لمزيد من المعلومات حول معالجة القرحة يُرجى مراجعة بوست الأربيسيز للقرحة).

التأثيرات غير المرغوبة:

تتصف **بقلّة إحداثها للتأثيرات غير المرغوبة الخطرة** وبالتالي يُمكن استعمالها عند الحامل،

لكنّها يمكن أن تسبب:

- اضطرابات هضميّة وبخاصة في سياق استعمال الإريثروميسين الذي لم يعد يستعمل حالياً.
- تتطلّب أحياناً الاستعمال بعد الوجبة الطعامية.
- ارتكاسات جلديّة.
- التهاب كبد حال للخلايا.



رابعاً: الكلورامفينيكول Chloramphenicol

آلية التأثير:

- ▲ يثبط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبّت على ما تحت الوحدة الريبوزومية 50 S.
- ▲ يثبط اصطناع البروتينات الريبوزومية للمتقدّرات كما يثبط اصطناع البروتينات في الكريات الحمر.
- ▲ مثبط لنمو الجرثوم.

طيف التأثير والمقاومة (سلايد):

- ▲ واسع الطيف، فعال ضد سلبيّات الغرام (السالمونيلا، البروسيلا...) والمكورات إيجابية الغرام (المطثيات...).
- ▲ تتطور المقاومة باصطناع أنزيمات الأستيل ترانسفيراز أو نقص في النفوذية (البلاسميد) أو عن طريق طفرة صبغية.

الحرائك الفارماكولوجية (سلايد):

- ▲ امتصاصه الهضمي جيد وينتشر في العضوية بشكل واسع ويصل للسائل الدماغي الشوكي.

▲ يدخل الخلايا ويطرح في البول والصفراء.

التأثيرات غير المرغوبة (سلايد):

▲ اضطرابات هضمية (غثيان، إقياء، إسهال).

▲ فقر دم، نقص في الكريات البيضاء، نقص الصفائح الدموية، فقر دم لا مصنع.

▲ اضطراب في الرؤية، شلل في الأصابع، تناذر الطفل الرمادي عند الجنين.

▲ تداخلات دوائية ناجمة عن تثبيط جملعة السيستوكروم P450.

الاستعمالات السريرية:

استعمالاتها محدودة جداً بسبب تأثيراته السمية، منها:

▲ استعماله السريري الأول هو الحمى التيفية، ومع ذلك حالياً عادةً نستخدم أمبيسلين لمعالجة الحمى التيفية.

▲ خيار ثانٍ: التهاب السحايا بالمستدميات النزلية، إنتانات الريكتسيات، إنتانات البروسيلا.

تناذر الطفل الرمادي ³⁵Gray baby syndrome (هام)



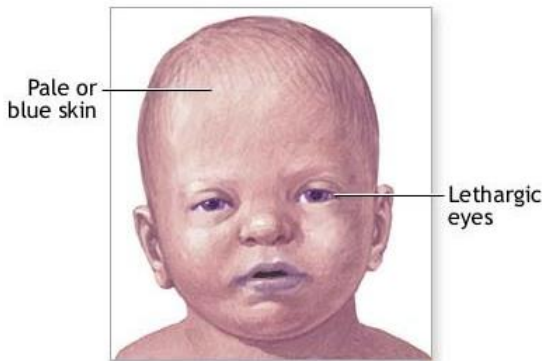
▲ قد يظهر هذا التأثير السمي لدى حديثي الولادة (خاصة الخدج) المعرضين لجرعات عالية من

الـChloramphenicol.

▲ يحدث هذا التأثير نتيجة خلل عدم اكتمال في

الأنزيمات اللازمة لاستقلاب الـChloramphenicol.

▲ يسبب الوفاة في 40٪ من الحالات.



لا تخط بين تناذر الطفل الرمادي الذي يظهر كتأثير غير مرغوب للكلورامفينيكول، ومتلازمة الرجل الأحمر التي تظهر كتأثير غير مرغوب للفينكومايسين.

³⁵ من لينيكوت: تؤدي هذه المتلازمة إلى سوء إبطام وتثبيط تنفس ووهط دوراني وزراق (من هنا جاء اسمها) وتنتهي بالموت، وقد تظهر هذه السمية لدى الكبار الذين يتناولون كميات عالية جداً.

أوفر فيو

الصادات العاملة على تحت الوحدة 30S

الأمينوغليكوزيدات Aminoglycosides

"Mean" (aminoglycoside) GNATS ca~~NOT~~ kill anaerobes.

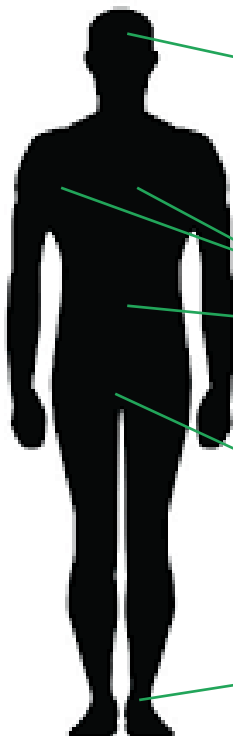
aminoglycoside

الجنتاميسين Gentamicin
 النيومايسين Neomycin
 النيتلميسين Netilmicin
 الأمكاسين Amikacin
 التبراميسين Tobramycin
 الستريبتومايسين Streptomycin
 السبكتينومايسين Spectinomycin
 يُضاف لهم:
 الديبكاسين Dibekacin
 الإيزيباميسين Isepamycin

Nephrotoxicity,
 Neuromuscular
 blockade,
 Ototoxicity,
 Teratogen

غير فعالة على
 اللاهوائيات
 وفعالة على
 الهوائيات، فعالة
 على العصيات
 الحساسة
 للأوكسيسلين
 وغير فعالة
 على العصيات
 المقاومة له.
 وفعالة على
 سلبات الغرام.

الاستعمالات السريرية:



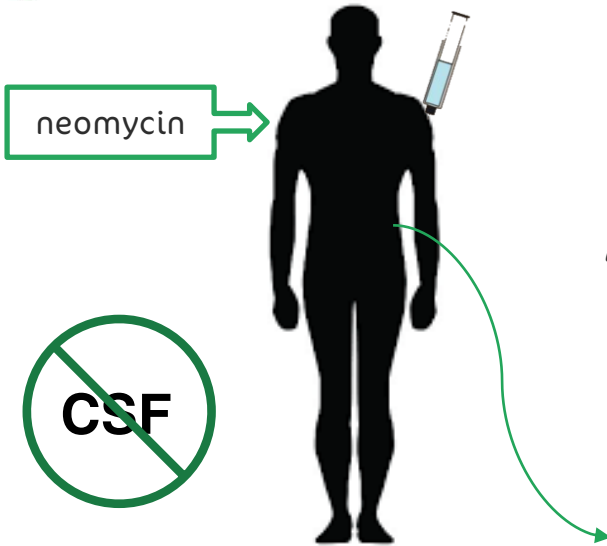
التهاب السحايا بالليستريا.

التهاب الشغاف الإنتاني والإنتانات الرئوية بجراثيم المشافي.

التهاب البريتوان.

التهابات البروستات الحادة. والتهابات الطرق البولية العليا.

التهاب المفصل الوحيد الحاد.



❏ تستعمل الأمينوغليكوزيدات بشكل عام مُشركة مع

بيتالكتامات (تساند في التأثير) أو كينولون مفلور.

❏ تستعمل فقط بالطرق الخلالية.

❏ بينما يُستعمل النيومايسين neomycin موضعياً فقط نظراً لسميته.

❏ تمتلك انتشار ضعيف (عدا الكلية والمشيمة)، ولا تنتشر إلى السائل الدماغي الشوكي.

❏ يتم إخراجها عن طريق الكلية بشكل فعال.

السيكلينات Cyclines

مغني اسمو سيكلي بغني لحالو أو ديو أو مع فرقة 4، وبحب لميس

▲ سيكلي: السيكلينات Cyclines

▲ ديو: ديوكسيسيكليين Doxycyclin

▲ لحالو: مينوسيكليين Minocyclin

▲ لميس: ليميسيكليين limecyclin

▲ فرقة 4: تيتراسيكليين Tetracycline

✍ من الحفلات والإضاءة صار معن تحسس ضيائي وسان صفر.

✓ تنتقل المقاومة بواسطة البلاسميد وتتضمن آليات العبور إلى الخلية والتعطيل الأنزيمي.

✓ جاهزية حيوية، التوافر الحيوي جيّد وانتشار جيد (عدا السائل الدماغي الشوكي).

✓ الإطار صفراوي.

الصادات التي تعمل على تحت الوحدة 50S

الماكروليدات Macrolides

❏ مشابهاها: السينيرجستينات synergistines، اللينكوزانيدات lincosanides، الكيتولات ketolides.

كل دواء ينتهي بـ thromycin هو من الماكروليدات.

❏ معظم أفرادها يُثبّط السيوكروم P450.

❖ تعتبر **الخيار الأول** (لأسيما عند المرضى الذين يبدون تحسّساً للبنسيلينات) **في معالجة**

إنتانات الأسنان والانتانات التنفسية السفلى بـ:

1. المفطورات الرئوية
2. اليجيونيللا (الفيلقية)
3. الكلاميديا (المتدثرة)
4. الإنتانات بالعقديات

❖ يُستعمل **السيراميسين spiramycin** في

معالجة التوكسوبلاسما (المصورات).

❖ يُستعمل **الكلاريتوميسين clarithromycin**

في القضاء على الملويات البوابية

H. pylori

❖ المقاومة: تنتقل عن طريق البلاسميد أو نتيجة

طفرة صبغية.

❖ تُستعمل عن طريق الفم بـ. وذات انتشار جيد (عدا السائل الدماغي الشوكي).

❖ لها استقلاب كبدي وإطراح صفراوي.

❖ تتصف بـقلة إحداثها للتأثيرات غير المرغوبة الخطرة.

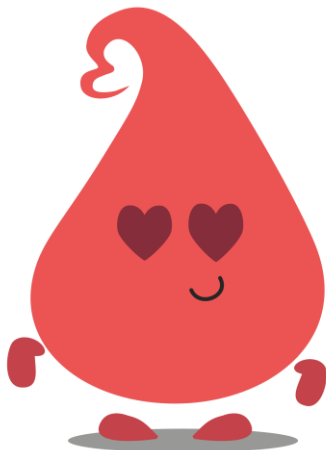
الكلورامفينيكول Chloramphenicol

❖ استعمالاتها محدودة جداً بسبب تأثيراته السمية، منها:

▪ **استعماله السريري الأول هو الحمى التيفية**، ومع ذلك حالياً عادةً نستخدم أمبيسلين لمعالجة الحمى التيفية.

▪ خيار ثانٍ: التهاب السحايا بالمستدميات النزلية، إنتانات الريكتسيات، إنتانات البروسيلا.

❖ من تأثيراتها الجانبية: **تناذر الطفل الرمادي**.



مبارك، أنهيت الكثير وما بقي إلا القليل، نتقل أخيراً وليس أخراً إلى الصادات المؤثرة على الحمض النووي...

ثالثاً: الصادات المؤثرة على الحمض النووي

أولاً: الكوينولونات Quinolones

أهم الكوينولونات المستعملة حالياً:

يوجد اختلاف حول تصنيفها، ففي بعض المرجع يتم تصنيفها إلى جيلين (جيل أول كوينولونات عادي وجيل ثاني كوينولونات مفلورة)، وبعض المراجع الأخرى تصنيفها إلى 3 أو 4 أجيال:

الجيل الأول: الكوينولونات العادية

- حمض الناليديكسيك (Nalidixic Acid (NegGram*)) الدواء الوحيد المستعمل بهذا الجيل، واستعماله محدود جداً مثل استعماله كمطهر بولي.

الجيل الثاني: الكوينولونات المفلورة

- سيبروفلوكساسين Ciprofloxacin (Cipro*, Ciflox*)
- أوفلوكساسين Ofloxacin (Floxin*, Oflocet*)
- بيفلوكساسين Pefloxacin (Peflaxine*)
- النورفلوكساسين Norfloxacin (Noroxin*)

الجيل الثالث: وهي كوينولونات المفلورة أيضاً

- الليفوفلوكساسين Levofloxacin (Levaquin*)
 - موكسيفلوكساسين Moxifloxacin (Avelox*):
- بعض المراجع تصنفه كجيل رابع.

آلية التأثير:

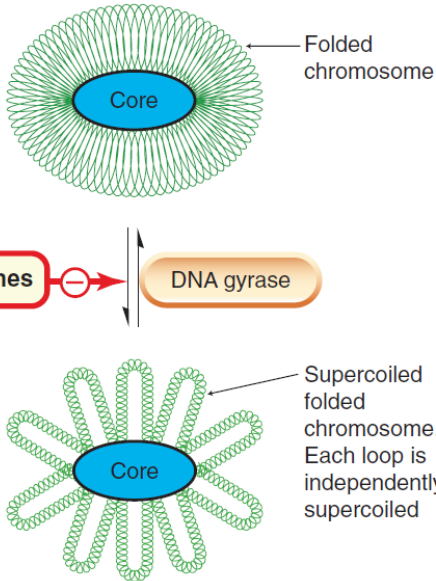
- تثبيط الـ DNA gyrase الجرثومي³⁶.

- ذات تأثير مبيد معتمد على التركيز على

العصيات سلبية الغرام (B G-).

- ذات تأثير معتمد على الزمن على المكورات إيجابية

الغرام (C G+).



صورة توضح آلية عمل الكوينولونات

³⁶ DNA gyrase: هو أحد إنزيمات topoisomerase II، تقوم إنزيمات topoisomerase عموماً بتغيير شكل أو توضع الدنا دون أن تغير التسلسل الأصلي للدنا.

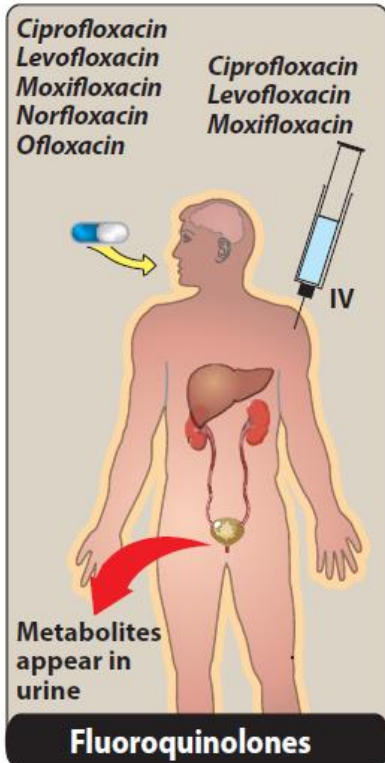
آلية المقاومة الجرثومية (سلايدات):

دائماً بالطفرة الصبغية (لا تنتقل أبداً عن طريق البلاسميد).

طيف التأثير والساتعمالات السريرية:

الاستعمالات السريرية	طيف التأثير (لم يقرأه الدكتور)	جيل الكينولونات
مطهرات بولية	الأيثيريشيا القولونية، المتقلبات، المعويات...	أفراد الجيل الأول
الإنذانات العظمية إنذانات البروستات إنذانات البول إنذان الدم والسحايا والتنفس والمفاصل والعظام	المعويات ، العنقوديات Oxa - S، المكورات السلبية الغرام، الجراثيم داخل الخلية، المستدميات النزلية ، العصيات سلبية الغرام، العصيات إيجابية الغرام، المكورات الرئوية (levofloxacin, moxifloxacin)	أفراد الجيل الثاني والثالث والرابع

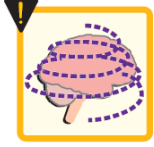
الحرائك الفارماكولوجية:



- أفراد **الجيل الأول** ذات جاهزية حيوية محدودة.
- تتميز **المركبات الحديثة** بجاهزية حيوية ممتازة، ويفضل طريق الفم بلعاً على **طريق الوريد** (إذا كان ممكناً). الـ Ciprofloxacin ذو جاهزية تقدر بـ 70-80 %، لذلك نجد مستحضراته الفموية 500 ملغ، بينما المستحضرات الوريدية 200 ملغ.
- ذات انتشار ممتاز وتطرح من الكلية بشكلها الفعال، عدا Cipro و Pefloxacin.
- وكخلاصة كما ذكر الدكتور، معظم المركبات تمتلك مستحضرات فموية ومستحضرات وريدية، وقسم من المركبات لا يمتلك إلا مستحضرات فموية.



التأثيرات غير المرغوبة:



- تأثيرات هضمية.
- عصبية: اختلاج، اضطرابات حسية عصبية، توتر عضلي وتشوش.
- آلام مفصالية وعضلية.
- تأثير نوعي لحد ما: إمرض وتري (خاصة بعد استعمال **Pefloxacin**) وخطر تمزق وتري، أكثر تواتراً عند المسنين وإثر المعالجة المطولة، وبعد المعالجة المطولة بالكورتيكوئيدات.

مضادات الاستعمال (سلايد):

1. الحمل، الإرضاع، الطفل في مرحلة النمو، فرط التحسس.
2. عوز الـG6PD³⁷.
3. المشاركة بين الإينوكساسين Enoxacin (أحد الكوينولونات) والثيوفيلين³⁸ Theophyllin.

ثانياً: الأيميدازولات Imidazoles

آلية التأثير:

- ✍ تثبيط اصطناع الحموض النووية.
- ✍ تأثير مبيد للجراثيم معتمد على التركيز.

طيف التأثير (هام):

اللاهوائيات (عدا الأكتينوميسينات والجراثيم البروبيونية)، الأوالي والأميبا.

الحرائك الفارماكولوجية:

- ✍ توافر حيوي ممتاز مع انتشار جيد.
- ✍ استقلاب كبدي، إطراح كلوي.



³⁷ Glucose-6-phosphate dehydrogenase

³⁸ أحد الأدوية المستخدمة في الأمراض التنفسية منها الربو.

التأثيرات غير المرغوبة (سلايد):

- اضطرابات هضمية (غثيان، اقياء، اسهال، طعم معدني)، صداع، دوار.
- ينصح بعدم استعماله في الثلث الأول من الحمل.
- يجب عدم تناول المشروبات الكحولية.

الاستعمالات السريرية:

- الإنذانات بالجراثيم اللاهوائية (التهاب القولون الغشائي الكاذب بالمطثيات الصعبة).
- الإنذانات السنية.
- معالجة الأميبا والمشعرات المهبلية.

العواد المتوفرة:

- ميترونادازول Metronidazole المركب الأشهر والأكثر استعمالاً. عادةً ما تتم المشاركة بينه وبين سبيراميسين Spiramycin (ماكروليد).
- نيموريزول Nimorazole
- أورنيديزول Ornidazole
- تينيديزول Tinidazole
- سيكنيدازول Secnidazole

ثالثاً: الريفاميسينات Rifamycines

آلية التأثير:

- حصر انتساخ الدنا DNA بالارتباط مع الرنا بوليميراز RNA Polymerase³⁹.
- تأثير مبيد معتمد على الزمن.

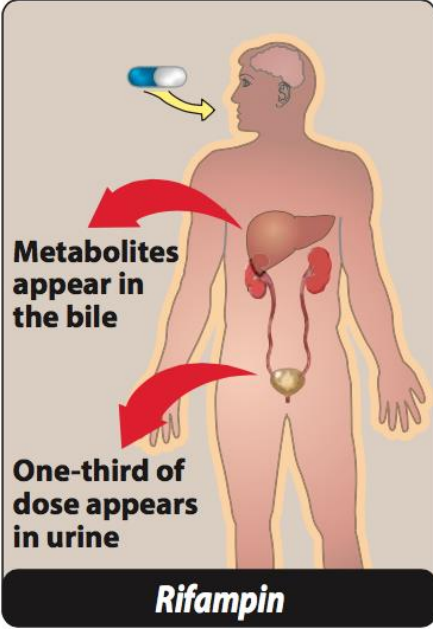
طيف التأثير:

- المكورات إيجابية الغرام (العنقوديات والعقديات)، المكورات السلبية (السحائية)، المستدميات النزلية، العناصر داخل الخلية (المتفطرات)، الليجيونيلا، البروسيلا.
- قال الدكتور أن طيف تأثيرها واسع ولكن استعمالها السريرية محدودة، عادةً يُستخدم في

المعالجة الثلاثية للسل.

حسب الفيرست إيد، معالجة السل رباعية وهي مجموعة بكلمة RIPE: Rifampin, Isoniazid, Pyrazinamide, Ethambutol، وحسب مقرر الجراثيم في الفصل الماضي قد نستغني عن الإيتامبوتول فتصبح المعالجة ثلاثية V:

³⁹ Wikipedia: RNA Polymerase locally opens the double-stranded DNA (usually about four turns of the double helix) so that one strand of the exposed nucleotides can be used as a template for the synthesis of RNA, a process called transcription.



الحرائك الفارماكولوجية (سلايد):

- جاهزية حيوية جيدة وانتشار ممتاز.
- استقلاب كبدي وإطراح صفراوي.

التأثيرات غير المرغوبة (سلايد):

- تسمم كبدي (إمراض كبدي مسبق، كحولية، مشاركة مع أدوية سامة للكبد).
- فرط تحسس (ترفع حروري، آلام عضلية، إمراض كلوي بين الخلايا، فقر دم انحالي).
- اضطرابات هضمية. وتلون البول والدمع بلون أحمر برتقالي.

التحذيرات:

- مشاركة إجبارية للحد من الطفرات المقاومة.

مضادات الاستعمال (سلايد):

- فرط تحسس، حمل، الأطفال > شهر، بورفيريا، قصور كبدي، انسداد كامل للطرق الصفراوية.

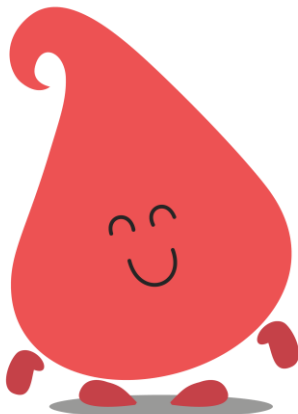
المواد المتوفرة:

- الريفامبيسين Rifampicin، الريفابوتين Rifabutin.

أوفر فيو

الريفامبيسينات Rifamycines

- ✍ آلية عمله: حصر انتساخ الدنا DNA بالارتباط مع الـ RNA Polymerase.
- ✍ يستخدم في المعالجة الثلاثية للسّل.
- ✍ جاهزية حيوية جيدة وانتشار ممتاز.
- ✍ من أدويته: Rifabutin - Rifampicin



الكوينولونات Quinolones: تثبيط الـ DNA gyrase الجرثومي.

الجيل الأول: الكوينولونات العادية	باقي الأجيال: الكوينولونات المفلورة
حمض الناليديكسيك Nalidixic Acid (NegGram*) الدواء الوحيد المستعمل بهذا الجيل، واستعماله محدود جداً مثل استعماله كمطهر بولي.	نورفلوكساسين Norfloxacin موكسيفلوكساسين Moxifloxacin ليفوفلوكساسين Levofloxacin سiproفلوكساسين Ciprofloxacin بيفلوكساسين Pefloxacin أوفلوكساسين Ofloxacin
—	نور عندا كلب اسمو موكسي دائماً بتحممو وبتليفو، بس بصير معا رشح (فلو) منو، وعم تحكيو: بسيبريا وقت بيلفوا السندويش بيطلع مثل النيون (الكوينولونات) (من التلج)، أم رد عليها أوف لو معقول!!
مطهرات بولية	الإنذانات العظمية ومفاصل إنتانات البروستات والبول إنتان الدم والسحايا والتنفس
جاهزية حيوية محدودة	تتميز المركبات الحديثة بجاهزية حيوية ممتازة
تأثير جانبي نوعي: إمرأى وتري (خاصة بعد استعمال Pefloxacin) وخطر تمزق وتري، أكثر تواتراً عند المسنين وإثر المعالجة المطولة، وبعد المعالجة المطولة بالكورتيكويدات.	

الأيميدازولات Imidazoles

⚡ تثبيط اصطناع الحموض النووية.

⚡ الاستعمالات السريرية:

- الإنتانات بالجراثيم اللاهوائية
- الإنتانات السنية
- معالجة الأميبا والمشعرات المهبلية

⚡ المواد المتوفرة:

⚡ ميترونادازول Metronidazole المركب الأشهر والأكثر استعمالاً. عادةً ما تتم المشاركة

بينه وبين سبيراميسين Spiramycin (ماكروليد).

⚡ تينيدازول Tinidazole

⚡ نيموريزول Nimorazole

⚡ سيكنيدازول Secnidazole

⚡ أورنيدازول Ornidazole

كل دواء ينتهي بـ azole هو
مثبطات اصطناع الـ Ergosterol
ومنها الأيميدازولات (راجع
المحاضرة 20).

رابعاً: الصادات المؤثرة على الاستقلاب

السلفوناميدات Sulfamide + التريميثوبريم Trimethoprim

مشاركتهما تُسمّى: الكوتريموكسازول Cotrimoxazole

آلية التأثير:

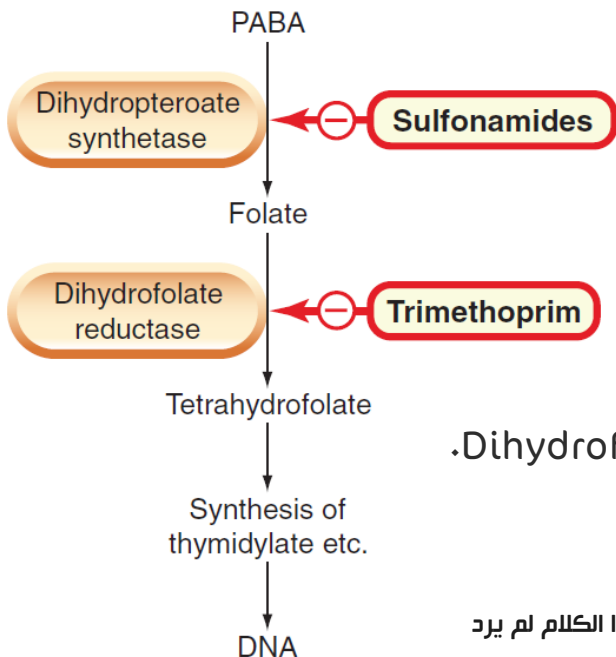
- السلفاميد: يثبط الاصطناع الجرثومي لحمض الفوليك وهو ذو تأثير مثبط لنمو الجرثوم.
- التريميثوبريم: يُحسن فعالية السلفاميد ويحدث تأثيراً مبيداً.
- فالمشاركة بين المركبين السابقين (السلفاميد والتريميثوبريم) يعطي تأثير تآزري على تثبيط اصطناع الدنا الجرثومي.

إضافة من الليبنكوت:

- كما نعلم، ينبغي على الخلايا البشرية أن تحصل على حمض الفوليك جاهزاً من الغذاء، وعلى النقيض من ذلك فإن الكثير من الجراثيم تصنع حمض الفوليك بنفسها.
- إن الإنزيمات التي تتطلب تعاماً مشتقة من حمض الفوليك ضرورية لتركيب البروتينات والبيرييميديئات (طلائع الدنا والرنا) ومركبات أخرى ضرورية للنمو والانتساخ الخلوي، لذا في غياب حمض الفوليك لا تستطيع الخلايا النمو والانقسام.

انتهت الإضافة

صورة عرضها الدكتور:



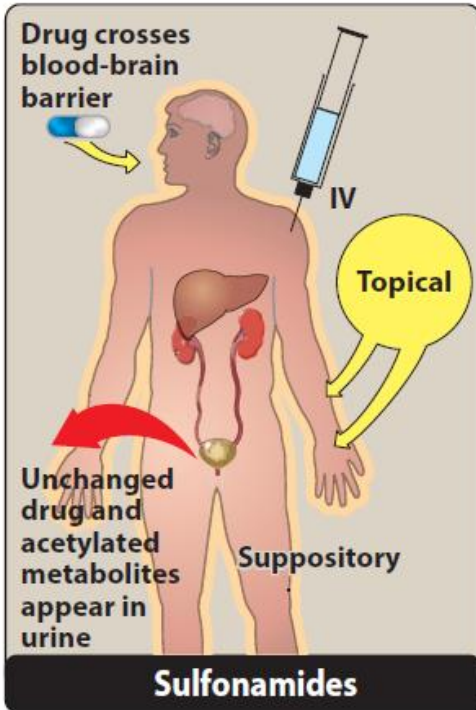
في الكثير من المكروبات يتم اصطناع حمض ثنائي هيدرو الفوليك من حمض بارا أمينو بينزويك PABA.

تعمل السلفوناميدات على منافسة الـ PABA على إنزيم Dihydropteroate synthetase⁴⁰.

يعمل التريميثوبريم على تثبيط Dihydrofolate reductase.

⁴⁰ قال الدكتور أن السلفوناميدات تُثبّط الإنزيم Dihydropteroate synthetase وهذا الكلام لم يرد بالليبنكوت، وإنما ما ورد هو المنافسة كما ذكرنا.

طيف التأثير:



- المعويات، الليستريا، العنقوديات (Oxa S وأحياناً Oxa R).
- كما تعمل كمضاد طفيليات.
- تقاومه اللاهوائيات.

الحرائك الفارماكولوجية (سلايد):

- ✓ جاهزية حيوية ممتازة، ويفضل طريق الفم (إذا كان ممكناً) مع انتشار جيد.
- ✓ استقلاب كبدي وإطراح كلوي.

التأثيرات غير المرغوبة (سلايد):

- متواترة وخاصةً عند المصابين بتثبيط مناعي، وتضم:
1. ارتكاسات فرط تحسس، أليرجيا متصالبة مع جميع السلفاميدات.
 2. اضطرابات هضمية وانحلال كبدي.
 3. اضطرابات دموية: فقر دم انحلاي وفقر دم كبير الكريات (عوز B9)، غياب المحببات، نقص الصفائح الدموية.
 4. عصبية (صداع، دوار)، قولنجات كلوية (نتيجة ترسب السلفاميدات في البول).

الاستعمالات السريرية: عموماً استعمالات واسعة

1. إنتانات البروستات والمجاري البولية.
2. الزحار العصوي الجرثومي.
3. الإنتان بالكلاميديا، الإنتانات التنفسية.

مضادات الاستعمال (سلايد):

1. الحمل، الوليد.
2. قصور الكبد والكلية الخطر، البورفيريا.
3. التحسس للسلفاميدات.
4. عوز G6PD.



أوفر فيو

السلفوناميدات Sulfamide + التريميثوبريم Trimethoprine
مشاركتها تُسَمَّى: الكوتريموكسازول Cotrimoxazole

آلية التأثير:

السلفاميد: يثبط الاصطناع الجرثومي لحمض الفوليك وهو ذو تأثير مثبط لنمو الجرثوم.

التريميثوبريم: يُحسن فعالية السلفاميد ويحدث تأثيراً مبيداً.

عموماً استعمالاته واسعة.

الآن نتقل لفقرة هامة وهي كتجميع معلومات عن مضادات العقنوديات...

المضادات الحيوية المضادة للعنقوديات

مقاومة العقنوديات:

95% من السلالات تنتج أنزيمات البنسيليناز التي تعطل البنسيلين (A, V, G).

لذا فعدم مشاركة البنسلينات مع مثبطات البيتا لاكتاماز غير فعال.

المضادات الحيوية التالية مقاومة لأنزيمات البنيسيليناز:

- | | | |
|----------------------|-------------------|--------------------|
| 1. Penicillin M | 2. Cephalosporins | 3. Clavulinic acid |
| 4. Imipeneme | | |
| 5. MLS ⁴¹ | | |
| 6. Fluoroquinolones | | |
| 7. Cotrimoxazole | | |

معلومات هامة:

هناك عنقوديات حساسة للأوكسيسيلين Oxacillin (Oxa S) oxacillin sensitive

وعنقوديات مقاومة Oxacillin (Oxa R) oxacillin resistant.

طورت العقنوديات طريقة أخرى للمقاومة بتعديل الهدف PLP وهذا يؤثر على مجموعة

البيتا لاكتامين بكاملها بالإضافة إلى Clavulinic Acid.

⁴¹ نعتقد أنها اختصار للصادات التالية: الماكروليد Macrolides، لينيزوليد Linezolid (يرد لاحقاً)، ستربتوغرامين Streptogramins (يرد لاحقاً).

🔗 **العنقوديات (Oxa S):** الخيار الأول لعلاجها هو الأوكسيسيلين Oxacillin (السيفالوسبورينات فعالة ولكن لا تملك ميزات عن الأوكسيسيلين).

🔗 الأموكسيسيلين Amoxicillin غير فعال في 95٪ من الحالات (عدا عند مشاركته مع مثبط للبيتالكتاماز).

🔗 **العنقوديات المقاومة (Oxa R)** هي على الغالب حساسة للغليكوبيبتيدات Glycopeptides والتي تشترك غالباً مع إحدى الصادات (Fosfomycin, Fusidic Acid, Rifampicin) لتجنب ظهور سلالات مقاومة.

🔗 يفضل أن تعالج العنقوديات Oxa R بالفينكومايسين Vancomycin لوحده أو مع مضاد حيوي آخر (اختبار التحسس الجرثومي)، بينما تكون جميع البييتالكتامينات غير فعالة. نختم محاضرتنا الجميلة في الحديث عن المحور الأخير * __ *

المضادات الحيوية الحديثة

مجموعة ال-Streptogramins:

⬆ من أمثلتها: دالفوبريستين Dalfopristin، كوينوبريستين Quinupristin.

⬆ مضادات حيوية نصف صناعية.

⬆ يتناول طيف تأثيرها الجراثيم G+ متعددة المقاومة (العنقوديات المذهبة، العقديات الرئوية، العقديات المقيحة، المستدميات النزلية، المفطورات الرئوية، الكلاميديا، الليجيونيلا وبعض اللاهوائيات). من AS: MSSA, MRSA, streptococci, Enterococcus faecium.

آلية تأثيرها:

⬆ تثبط الاصطناع البروتيني للجرثوم بالتثبت على ما تحت الوحدة الريبوزومية 50S.

⬆ تبيد الجرثوم وتتصف بتأثير ما بعد الصادة.

الاستعمالات السريرية:

تستعمل في معالجة الإنتانات الرئوية بجراثيم المشافي وإنتانات الجلد والأنسجة الرخوة والإنتان بالجراثيم المعوية.

الحرائك الفارماكولوجية:

تعطى بالطرق الخلالية.

مجموعة الـ Oxazolidinones:

- من أمثلتها: لينيزوليد Linezolid، التيزوليد Tedizolid⁴².
- تستعمل في نفس الاستعمالات السريرية السابقة وهي مفيدة في الإنتانات المقاومة للـ Vancomycin.

مجموعة الـ Cyclic Lipopeptides:

- منها: دابتومايسين Daptomycin.
- تستعمل بالطرق الخلالية.
- تفيد في الإنتانات المقاومة للـ Vancomycin وهي مبيدة للجراثيم.

قال الدكتور أن هذه المضادات الحيوية الحديثة نلجأ لها كأخر خيار.

نتحدث الآن عن بعض الأمثلة السابقة بالتفصيل...

اللينيزوليد Linezolid (Zyvox*)

- الـ Linezolid هو أول دواء في مجموعة الـ Oxazolidinones حصل على ترخيص الـ FDA⁴³ في نيسان 2000، وهو يعطى عن طريق الفم أو الوريد.
- تم تطويره نتيجة الحاجة إلى أدوية فعالة ضد الجراثيم ايجابية الغرام المقاومة (MRSA, GISA⁴⁴, VRE⁴⁵). (هام)

آلية التأثير:

- يثبط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبت على ما تحت الوحدة الريبوزومية 50S.
- موقف لنمو الجراثيم (قاتل لبعض الجراثيم).



⁴² حسب الليبنكوت: آلية عمله تعتمد على ارتباطه مع ما تحت الوحدة 50S.

⁴³ منظمة الغذاء والدواء في الولايات المتحدة الأمريكية Food and Drug Administration.

⁴⁴ Glycopeptide-Intermediate Staphylococcus aureus

⁴⁵ Vancomycin-resistant enterococci

الحرائك الدوائية:

- يمتص بشكل شبه كامل بعد الإعطاء الفموي وينتشر بشكل جيد في مختلف الأنسجة بما فيها السائل الدماغي الشوكي.

التأثيرات الجانبية (سلايد):

- هضمية: غثيان، إقياء، إسهال.
- صداع، نقص الصفائح الدموية.
- يثبط أنزيمات MAO بشكل عكوس.

طيف تأثير Linezolid (سلايد):

الجراثيم إيجابية الغرام:

- المعرّضة للميثيليسين Methicillin-Susceptible.
- المقاومة للميثيليسين Methicillin-Resistant.
- المقاومة للفاנקومايسين Vancomycin-Resistant.
- العنقوديات الذهبية Staph Aureus.
- العنقوديات سلبية المخثر Coagulase-Negative Staphylococci.
- العقديات الرئوية Streptococcus Pneumoniae (including PRSP).
- العقدية المخضرة Viridans Streptococcus.
- مجموعة العقديات Group Streptococcus.
- العقديات المعوية الإلوية والبرازيلية
- Enterococcus Faecium & Faecalis (including VRE)
- الليستيريا Bacillus. Listeria
- المطثيات (عدا المطثية العسيرة) Clostridium Sp. (Except C. Difficile)
- الهضمونية العقدية Peptostreptococcus
- البرؤيونيّة العُدِيّة⁴⁶ P. Acnes

الجراثيم سلبية الغرام (الجراثيم غير الفعالة وغير الطبيعية نسبياً).

Propionibacterium acnes⁴⁶

البكتريا غير النموذجية Atypical Bacteria:

- المفطورات Mycoplasma
- الكلاميديا (المتدثرة) Chlamydia
- الفيليفية Legionella

تيغيسيكلين Tigecycline (Tygacil*)

آلية التأثير:

يثبط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبيت على ما تحت الوحدة الريبوزومية 30S.

طيف التأثير:

1. معالجة إنتانات الجلد المعقدة المحدثه بالجراثيم المشتبهة بما فيها MRSA والـ Enterococcus Faecalis الحساسة للـ Vancomycin.
2. معالجة الإنتانات داخل البطن المعقدة.

الحرائك الفارماكولوجية:

- ✎ يستقلب في الكبد وي طرح في البراز والبول.
- ✎ يتميز بنصف عمر حيوي طويل (27 ساعة بعد الجرعة الأولى و 42 ساعة بعد جرعات متعددة).
- ✎ ليس هناك حاجة لتعديل الجرعة في حال وجود قصور كلوي.

أهم التأثيرات غير المرغوبة (سلايد):

1. هضمية (غثيان، إسهال).
2. ارتفاع أنزيمات الكبد.
3. حمى وصداع.

الدبتومايسين Daptomycin

ينتمي إلى مجموعة الـ Cyclic Lipopeptides ويتميز بتأثير قاتل للجراثيم متعلق بالتركيز.

آلية التأثير:

يثبط اصطناع الحموض النووية والبروتينات الجرثومية⁴⁷.

⁴⁷ حسب الـ لينكوت: له عدة آليات عمل منها ما ذكر بالمحاضرة، ونضيف آلية وه الارتباط بالغشاء السيتوبلازمي وتحريض زوال استقطاب سريع، مما يعطل الوظائف المتعددة للغشاء.

الاستعمالات السريرية:

- ✓ معالجة إنتانات الجلد المعقدة المحدثه بالجراثيم الهوائية إيجابية الغرام المشتبهة.
- ✓ إنتان الدم بالـ *Staphylococcus Aureus*.
- ✓ التهاب الشغاف بالـ *MSSA* أو *MRSA*.

الحرائك الدوائية:

- ✓ يعطى بالطريق الوريدي فقط ونصف عمره الحيوي 8-9 ساعات.
- ✓ يطرح في البول والبراز بشكله الأولي.

التأثيرات الجانبية (سلايد):

- ✓ هضمية: إقياء، إسهال أو إمساك.
- ✓ فقر دم.

أوفر فيو

اللينيزوليد Linezolid	تيغيسيكلين Tigecyclin	الدبتومايسين Daptomycin
يثبط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبيت على ما تحت الوحدة الريبوزومية 50S	يثبط اصطناع البروتين الجرثومي بالتثبيت على ما تحت الوحدة الريبوزومية 30S.	ينتمي إلى مجموعة الـ Cyclic Lipopeptides ويتميز بتأثير قاتل للجراثيم متعلق بالتركيز. يثبط اصطناع الحموض النووية والبروتينات الجرثومية.
فعالة ضد الجراثيم ايجابية الغرام المقاومة (MRSA, GISA, VRE). الجراثيم ايجابية الغرام الجراثيم سلبية الغرام البكتريا غير النموذجية	معالجة إنتانات الجلد المعقدة المحدثه بالجراثيم المشتبهة بما فيها <i>MRSA</i> و <i>Enterococcus Faecalis</i> الحساسة لـ <i>Vancomycin</i> . معالجة الإنتانات داخل البطن المعقدة.	معالجة إنتانات الجلد المعقدة المحدثه بالجراثيم الهوائية ايجابية الغرام المشتبهة. إنتان الدم بالـ <i>Staphylococcus Aureus</i> . التهاب الشغاف بالـ <i>MSSA</i> أو <i>MRSA</i> .

لإجمال فكرة الصادات المؤثرة على تصنيع البروتين:

⚡ إذا الصادات المؤثرة على تصنيع البروتين:

- ⚡ من الصادات المؤثرة على ما تحت الوحدة S30: الأمينوغليكوزيدات والسيليكينات (منها التتراسيكلين) وتيغيسيكلين Tigecyclin .
- ⚡ من الصادات المؤثرة على ما تحت الوحدة S50: الماكروليدات (منها الإريثرومايسين) والكلورامفينيكول واللينيزوليد.

⚡ مجموعين بجملة: Buy AT 30, CCEL (sell) at 50.

30S inhibitors: A = Aminoglycosides, T = Tetracyclines

50S inhibitors: C = Chloramphenicol + Clindamycin, E = Erythromycin (macrolides), L = Linezolid [variable].

نترككم الآن مع العديد من الصورة وتجميع الأفكار والفيديوهات المفيدة * __ *

SITES OF ACTION OF MAJOR ANTIBACTERIALS

Folate pathway	DNA	RNA	Ribosomal subunit		Cell wall
			30S	50S	
Sulfamethoxazole Trimethoprim	Ciprofloxacin	Rifampin	Gentamicin Doxycycline	Erythromycin Clindamycin Chloramphenicol Linezolid Quinupristin/ dalfopristin	Penicillins Cephalosporins Aztreonam Imipenem Vancomycin Polymyxin B

FIRST AID (EXTRA): Treatment of highly resistant bacteria

- ✓ **MRSA:** vancomycin, daptomycin, linezolid, tigecycline, ceftaroline, doxycycline.
- ✓ **VRE:** linezolid and streptogramins (quinupristin, dalfopristin).
- ✓ **Multidrug-resistant P aeruginosa⁴⁸, multidrug-resistant Acinetobacter baumannii⁴⁹:** polymyxins B and E (colistin).

⁴⁸ الزائفة الزنجارية متعددة المقاومة

⁴⁹ راكدة بومانية متعددة المقاومة

فيديوهات مفيدة

فيديوهات كابلان (مفيدة جداً للفهم):

1. Pharm_05_Raymon_Ch01b_InhibCellSynt
2. Pharm_05_Raymon_Ch01c_InhibBactProt
3. Pharm_05_Raymon_Ch01d_InhibiNucACsynth
4. Pharm_05_Raymon_Ch01e_UnclassATB

فيديوهين (كل واحد 16 دقيقة) يلخصان المحاضرة:

<https://www.youtube.com/watch?v=mMk6VWVpRpo>

<https://www.youtube.com/watch?v=5HQmvQJWzNY>

آلية عمل البيتا لالاكتامات:

<https://www.youtube.com/watch?v=qBdYnRhDWcQ&t=166s>

آلية عمل مثبطات اصطناع البروتين:

<https://www.youtube.com/watch?v=mnetogFVhrc>

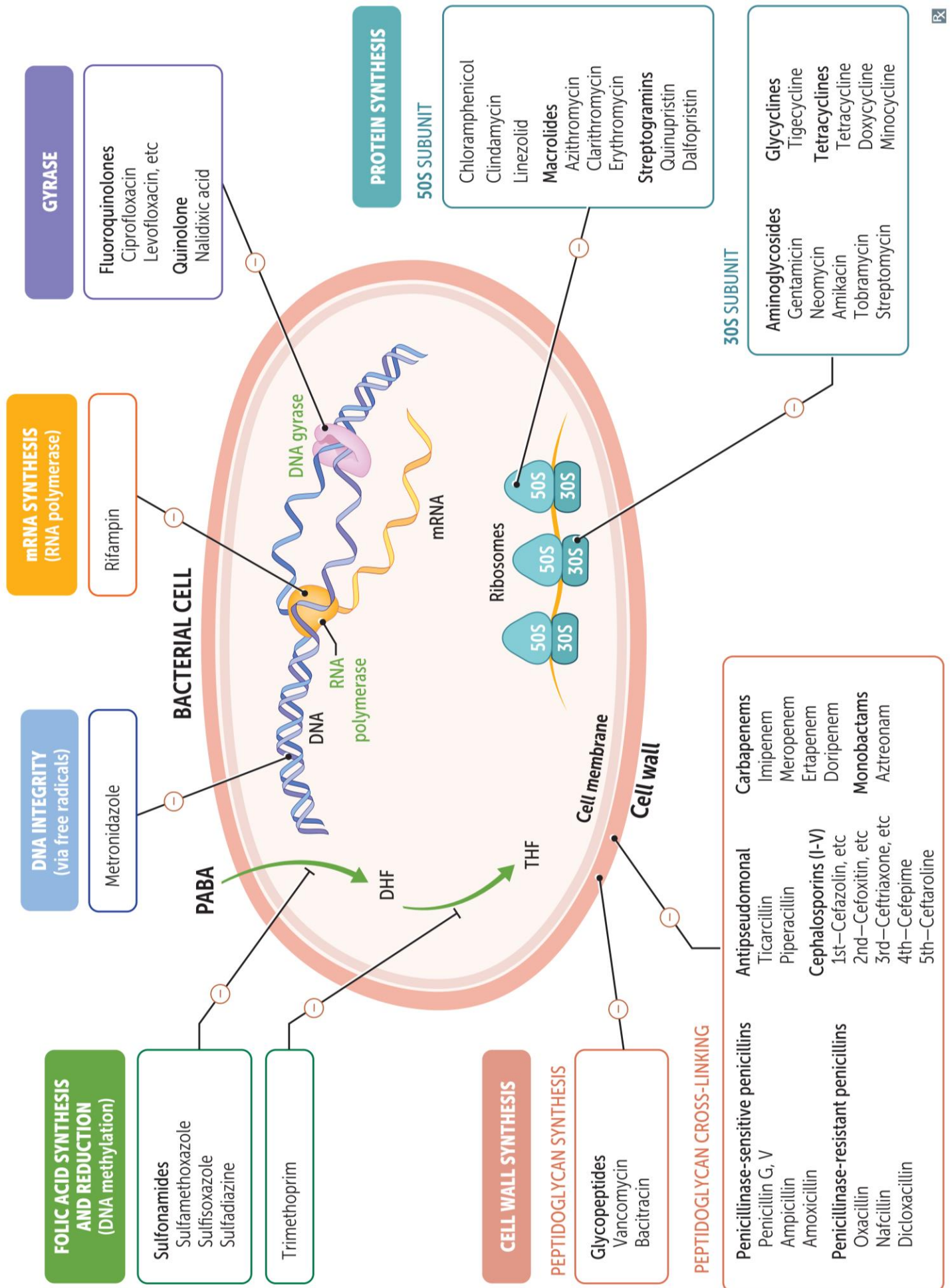
فيديوهات الدكتور نجيب عن البنسلينات:

https://www.youtube.com/watch?v=Y9U_JDMgB7M&list=PL1B559C813CA4261Dt

كتاب antibiotics simplified بنسخته الثالثة⁵⁰:

https://drive.google.com/open?id=1Q9Hs1_iNTCquSFr8Sv5dhE81-HBsNAob

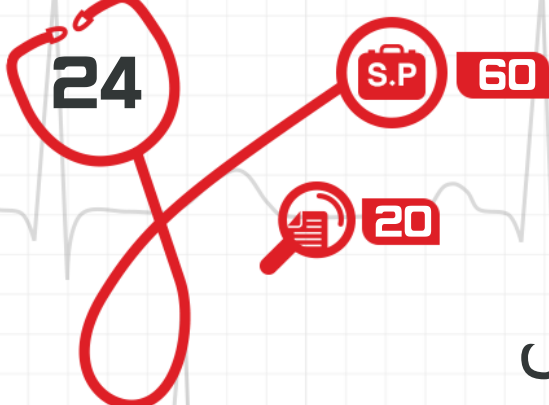
⁵⁰ هو كتاب مبسط جداً وموجه للطلاب، فلغته بسيطة ومنظم الأفكار ويركز على لب المعلومات والمعلومات الهامة، حملوه وأبقوه عندكم كمرجع ترجعون له عند الحاجة أو في وقت الفراغ. فما هذه المحاضرة إلا ساقية في بحر الصادات الحيوية.



تذكرة بتصنيف الجراثيم وأسمائهم

MORPHOLOGY	Gram ⊕ examples	Gram ⊖ examples
Spherical (coccus)	Staphylococcus (clusters) Streptococcus (chains or pairs) Enterococcus (pairs or short chains)	Moraxella catarrhalis Neisseria
Rod (bacillus)	Bacillus Clostridium Corynebacterium Gardnerella (gram variable) Lactobacillus Listeria Mycobacterium (acid fast) Propionibacterium	Enterics: ✎ Bacteroides ✎ Campylobacter ✎ E coli, Enterobacter ✎ Fusobacterium ✎ Helicobacter ✎ Klebsiella, Proteus ✎ Pseudomonas ✎ Salmonella ✎ Serratia, Shigella ✎ Vibrio, Yersinia Respiratory: ✎ Bordetella ✎ Burkholderia cepacia ✎ Haemophilus (pleomorphic) ✎ Legionella (silver stain) Zoonotic: ✎ Bartonella, Brucella ✎ Francisella, Pasteurella
Branching filamentous	Actinomyces Nocardia (weakly acid fast)	—
Pleomorphic (no cell wall)	—	Anaplasma, Ehrlichia Chlamydiae (Giemsa) Rickettsiae (Giemsa) Mycoplasma (contains sterols, which do not Gram stain)
Spiral	—	Spirochetes: ✎ Borrelia (Giemsa) ✎ Leptospira ✎ Treponema

ندعو الله أن يكون قد وفقنا في إيصال المعلومات بالأسلوب والدقة المناسبين * _ النهاية * _



الهرمونات (1): هرمونات النخامى

د. سفير حبيب 24

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم..

نتابع معكم في هذه المحاضرة التي سنتناول فيها البحث الأخير في هذه المادة الممتعة الجميلة *-* وهو بحث الهرمونات، باسمه تعالى نبداً..

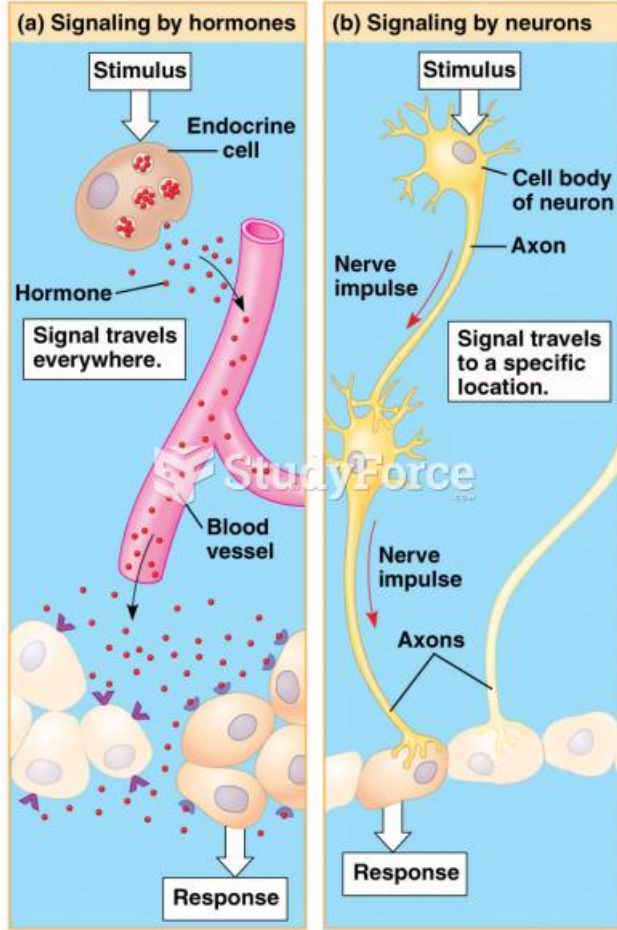
الفهرس

الصفحة	العنوان
2	هرمونات النخامى الأمامية
4	الهرمون الموجه لقشر الكظر
6	هرمون النمو
12	موجهات الغدد التناسلية
14	هرمونات النخامى الخلفية
18	اوفر فيو



لمحة عامة Overview

يقوم الجهاز الصماوي العصبي Neuroendocrine System الذي يُضبط من قبل النخامى والوطاء بتنسيق وظائف الجسم من خلال نقل الرسائل بين الخلايا والأنسجة.



يتصل **الجهاز العصبي** موضعياً بدفعات كهربية ونواقل عصبية على نحو **مباشر** عبر العصبونات مع العصبونات الأخرى ومع الأعضاء المستهدفة النوعية مثل العضلات والغدد وتُفعل الدفعات العصبية Nerve Impulses عموماً خلال زمن يقدر **بالميلي ثانية**. بالمقابل يطلق **الجهاز الصماوي** الهرمونات في الجريان الدموي الذي ينقل هذه الرسائل الكيميائية إلى الخلايا المستهدفة في الجسم حيث تحتاج الهرمونات إلى فترة زمنية أطول من الدفعات العصبية حيث تتطلب **ثوان إلى أيام** لتحدث الاستجابة التي قد تدوم لعدة أسابيع أو أشهر.

يرتبط الجهازان المنظم (الجهاز الصماوي والعصبي) بعلاقة متبادلة وثيقة:

- ← في العديد من الحالات يتنبه إطلاق الهرمونات أو تثبط من قبل الجهاز العصبي.
- ← يمكن لبعض الهرمونات أن تنبه أو تثبط الدفعات العصبية.

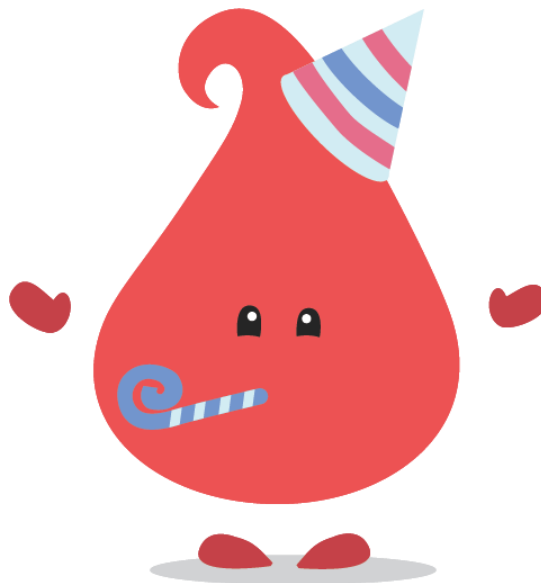
هرمونات النخامى الأمامية

- تُفرز الهرمونات من الوطاء Hypothalamus والنخامى Anterior pituitary وهي جميعها عبارة عن **ببتيدات أو بروتينات ذات وزن جزيئي منخفض** حيث تقوم بعملها من خلال ارتباطها مع مقرات المستقبل النوعية على الأنسجة المستهدفة.
- تُنظّم هرمونات النخامى الأمامية بواسطة ببتيدات عصبية تدعى العوامل أو الهرمونات المطلقة Releasing أو المثبطة Inhibiting.
- تنتج هذه العوامل في الوطاء وتصل إلى النخامى عن طريق **الجهاز الوريدي النخامي**.

- ينتج عن تداخل الهرمونات المطلقة مع مستقبلاتها تفعيل الجينات¹ التي تعزز تركيب الطلائع البروتينية، تُترجم فيما بعد إلى الهرمونات التي تُطلق إلى الدوران.
- تتميز هرمونات النخامى الأمامية بأنها **لا تُخزن** في الحبيبات قبل إطلاقها (عكس النخامى الخلفية).
- يُضبط كل هرمون وطائي إطلاق هرمون نوعي من النخامى الأمامية.
- يقوم **الوطاء** باصطناع **طلائع بروتينية للفازوبرسين Vasopressin والأكسيتوسين Oxytocin**، اللذان يُنقلان إلى النخامى الخلفية حيث يُخزنان قبل إطلاقهما.

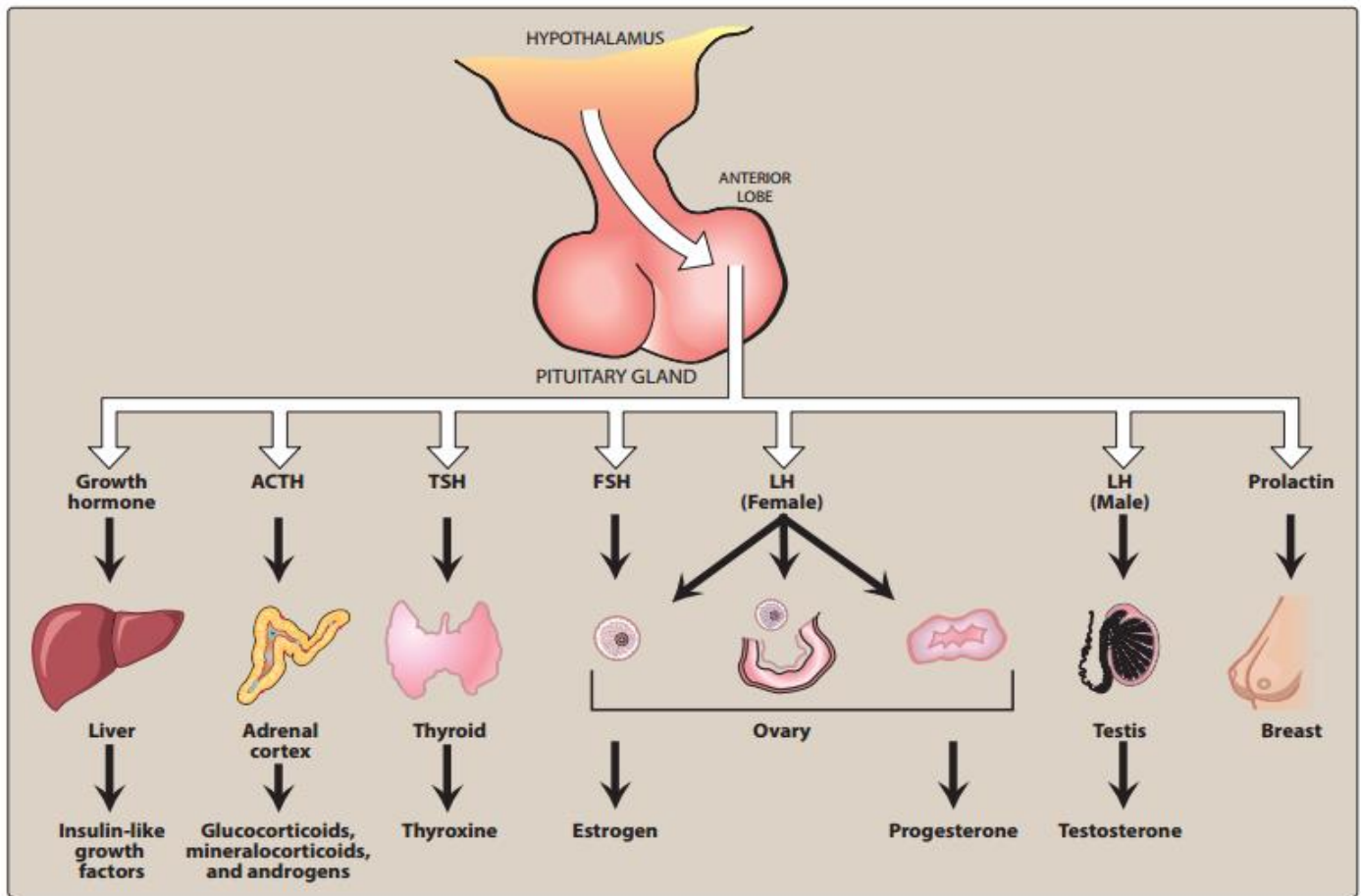
ملاحظات:

- تُستعمل الهرمونات الوطائية المطلقة Releasing بدرجة رئيسة لغايات **تشخيصية**² (تحديد قصور النخامى).
- يُستعمل حالياً عدد من المستحضرات الهرمونية النخامية **لمعالجة أعواز هرمونية نوعية**.
- تعدّ غالبية هذه الأدوية (العوامل) ذات تطبيقات علاجية **محدودة**.
- تُعطى هرمونات النخامى الأمامية أو الخلفية حقناً **عضلياً (IM)** أو **تحت الجلد (S.C)** أو **داخل الأنف** (ارذاذ) وهي **لا تُعطى فمويّاً** لأنها ذات طبيعة ببتيدية تتخرب بالأنزيمات الحالة للبروتين الموجودة في السبيل الهضمي.



¹ لذلك رأينا أن الجهاز الصماوي يحتاج إلى وقت طويل لتحقيق الاستجابة.

² لمعرفة إذا كان السبب محيطي أو مركزي.

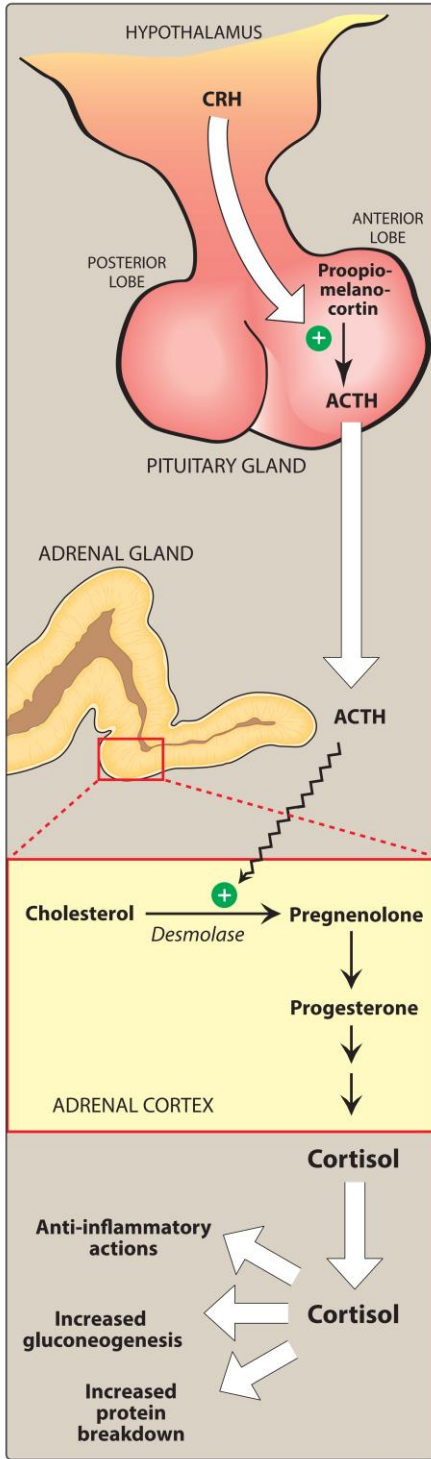


هرمون الوطائي المنظم له	هرمونات النخامى الأمامية
CRH	ACTH
GRH/Somatostatin	GH
GNRH	FSH
GNRH/LHRH	LH
TRH	TSH
PRH/PIH	Prolactin

الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) Corticotropin

يعدّ الهرمون المطلق لموجهة قشر الكظر CRH المرز من الوطاء مسؤولاً عن تركيب و إطلاق ببتيد [Proopiomelanocortin](#) (POMC)، يتقطع POMC بواسطة الأنزيمات إلى الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH ومنتجات أخرى تشمل:

- ♥ الهرمون المنبه للخلية الميلانية غاما γ Melanocyte Releasing Hormone.
- ♥ الليبوبروتين بيتا β Lipoprotein الذي يعدّ طليعة للأندورفينات Endorphins.



يُستعمل CRH تشخيصياً للتمييز بين متلازمة كوشينغ³ والخلايا المتنبذة⁴ (هاجرة) المنتجة لـ ACTH فعند إعطاء CRH سيؤثر في حالة كوشينغ فقط.

يُطلق ACTH على نحو طبيعي من النخامى على دفعات ويزداد خلال النهار مع **تركيز أعلى نحو السادسة صباحاً**، وتركيز أدنى في المساء، لذلك عند إعطاء هرمونات معاوضة نقوم بتقليد الإفراز الطبيعي ما أمكن⁵.

تُنبه الشدة Stress إفراز الـ ACTH، بينما يثبط الـ Cortisol إطلاقه.

آلية تأثير الهرمون الموجه لقشر الكظر

Corticotropin

✓ إن قشر الكظر هو العضو المُستهدف لـ ACTH، حيث يرتبط بمستقبلات نوعية على سطح الخلايا.

✓ ترتبط هذه المستقبلات **بالبروتين G** (يتم تشكيل مراسيل ثانوية)، حيث يؤدي تفعيلها إلى زيادة تركيب الـ cAMP (تحويل ATP إلى cAMP نتيجة تنبيه أدينيل سكيلاز)، الذي ينبه بدوره سبيل تركيب الستيروئيد القشري الكظري (تحوّل الكوليسترول إلى Pregnenolone).

✓ ينتهي هذا السبيل بتركيب و إطلاق:

- الستيروئيدات القشرية سكرية (كوريتزول).
- الستيروئيدات القشرية المعدنية (الدوستيرون).
- الأندروجينات الكظرية Adrenal Androgens.

³ الناجمة عن زيادة إفراز الستيروئيدات القشرية وأحد أسباب متلازمة كوشينغ هي أورام النخامى وإعطاء CRH سيؤثر في هذه الحالة.

⁴ أي خلايا مفرزة لـ ACTH موجودة خارج النخامى وفي هذه الحالة لا يؤثر إعطاء الـ CRH لأنه يؤثر على النخامى فقط.

⁵ مثلاً عند إعطاء الكورتيزون نقوم بإعطائه صباحاً وإذا احتاج إلى جرعة أخرى نقوم بإعطائه بعد الظهر بكمية قليلة.

الاستعمالات السريرية للهرمون الموجه لقشر الكظر

Corticotropin

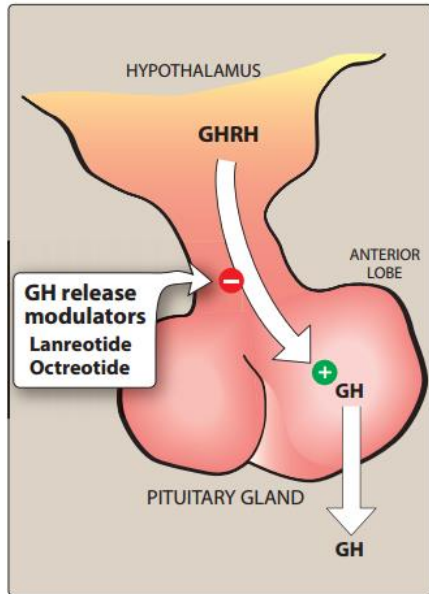
✗ إن توافر الستيروئيدات القشرية الكظرية التركيبية ذات الخصائص النوعية قد حدّ من استعمال موجهة قشر الكظر ACTH كأداة تشخيصية للتمييز بين قصور الكظر البدئي (داء أديسون المترافق بضمور كظري) والقصور الكظري الثانوي⁶ (الناتج عن عدم كفاية إفراز ACTH من النخامي).

✗ إن المستحضرات العلاجية من الـ Corticotropin هي:

■ خلاصات من النخامات الأمامية للحيوانات المنزلية.

■ أو تكون بشرية تركيبية "الدنا المأشوب" ([Cosyntropin](#)) الذي يتألف من 24 حمضاً أمينياً انتهائياً وهو مفضل في تشخيص قصور الكظر.

هرمون النمو Growth Hormone



- هو عديد ببتيد كبير (يسمى أيضاً [السوماتوتروپين](#) [Somatotropin](#)) له دور مهم في عملية النمو والاستقلاب، يُطلق من النخامى الأمامية استجابةً للهرمون المطلق لهرمون النمو ([GH-RH](#)) المنتج من الوطاء.
- يتم تثبيط إفراز هرمون النمو بواسطة الهرمون المثبّط لهرمون النمو ([GH-RH](#)) المنتج من الوطاء.
- يُطلق هرمون النمو GH على دفعات مع [أعلى](#) المستويات خلال [النوم](#) وينقص إفرازه مع تقدم العمر الذي يترافق مع نقص في الكتلة العضلية⁷.
- يُنتج هرمون النمو تركيبياً بتقنية الـ DNA المأشوب.
- إن هرمون النمو من مصادر حيوانية [غير فعال](#) عند الإنسان.

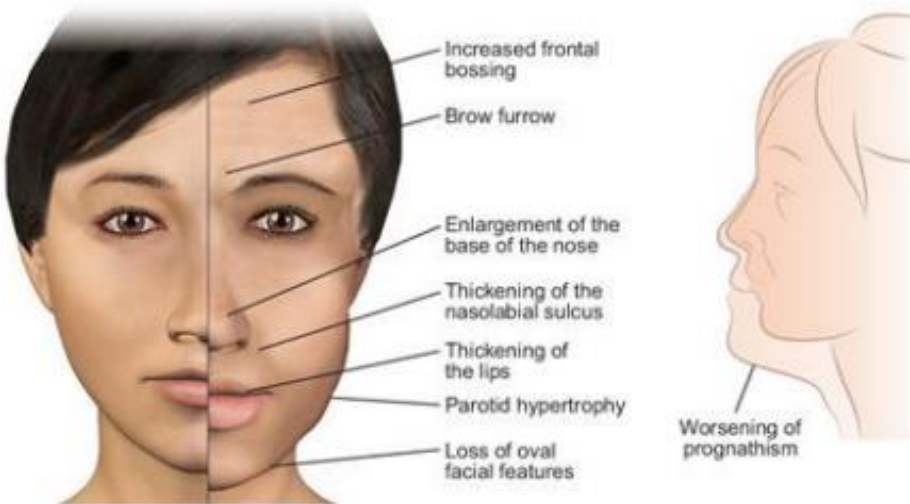
⁶ هنا الخلل ليس بمستوى الكظر بل بمستوى أعلى (أي الوطاء أو النخامى) بينما البشري يكون فيه الخلل بمستوى قشر الكظر نفسه.

⁷ المسنين لديهم يزداد النسيج الشحمي على حساب الكتلة العضلية.

- يؤثر السوماتوتروبين Somatotropin في العديد من العمليات الكيميائية الحيوية، فهو يعزز مثلاً تكاثر الخلايا والنمو العظمي من خلال تنبيه عمليات تركيب البروتين وزيادة تركيب الهيدروكسي برولين اعتباراً من البرولين الذي يعزز تركيب الغضروف.

آلية تأثير هرمون النمو:

- على الرغم من أن العديد من التأثيرات الفيزيولوجية لهرمون النمو تنتج عن فعله **المباشر** على الأهداف Targets، فإن بعض التأثيرات تكون ناتجة عن توسط الـ Somatomedins (عوامل النمو الشبيهة بالأنسولين IGF-I و IGF-II).
- تكون مستويات IGF-I عالية في داء العرطة⁸ Acromegaly عاكسةً بذلك ارتفاع مستوى هرمون النمو.



لاحظ علامات العرطة على الوجه

توضيح خارجي:

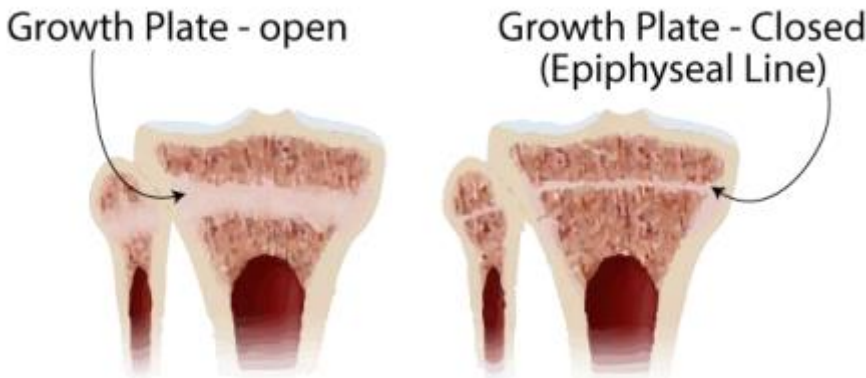
- الـ Somatomedins هي ببتيدات تتشكل بشكل أساسي في الكبد، وتعمل كوسائط في عمل هرمون النمو، وهي بالإضافة لذلك تحرض إفراز الـ Somatostatin الذي يثبط إطلاق هرمون النمو.
- الـ Somatomedins أسماء أخرى كالـ IGF-I، لأن لها تأثيرات مشابهة للأنسولين على العضوية.

⁸ العرطة هي مرض ضخامة النهايات الناتج عن زيادة إفراز هرمون النمو بسبب وجود ورم مفرز في الغدة النخامية.

الاستعمالات السريرية لهرمون النمو

- * يُستعمل السوماتوتروبين Somatotropin في معالجة عوز هرمون النمو عند الأطفال، ولكن يجب التأكد من أن عوز هرمون النمو ناجم فعلاً عن قصور نخامي لأن العوامل الأخرى مثل الحالة الدرقية الطبيعية تعدّ أساسية لنجاح المعالجة بالسوماتوتروبين.
- * أشارت دراسة نُشرت عام 1990 إلى أن إعطاء هرمون النمو للرجال فوق عمر الستين عاماً لمدة ستة أشهر قد زاد من كتلة الجسم النحيلة، والكثافة العظمية وسماكة الجلد، بينما أنقص كتلة النسيج الدهني.
- * لذلك بدأت العديد من الدراسات تسمي هرمون النمو الهرمون المضاد للشيوخة Antiaging الأمر الذي أدى إلى سوء استعماله Abuse عند الرياضيين الذين يتطلعون لتعزيز إنجازهم.
- * لم يُصادق على هرمون النمو من أجل هذه الغاية، ويطور لدى بعض الذين يتناولونه السكري.
- * هناك دواء صناعي مشابه GH I من الناحية العلاجية هو السوماتريم Somatrem يحتوي على ثمانية انتهائية من الـ Methionyl غير موجودة في السوماتوتروبين Somatotropin.
- * على الرغم من أن الأعمار النصفية لهذه الأدوية قصيرة (حوالي 25 دقيقة) فهي تحرض إطلاق IGF-I الكبدي (الذي سُمي سابقاً Somatomedin C) الذي يعد مسؤولاً عن أفعال شبيهة بهرمون النمو.

يجب عدم استعمال الـ Somatotropin و الـ Somatrem عند الأشخاص ذوي المشاش العظمي المغلق أو المصابين بضامة الكتلة داخل القحف.



توضيح: المشاش العظمي المغلق هو المشاش الذي توقّف فيه النمو، ويجب عدم استعمال الـ Somatotropin لخطر حدوث العرطة.

الهرمون المثبط لهرمون النمو Somatostatin

- ✳ يرتبط السوماتوستاتين Somatostatin مع مستقبلات متميزة (SSTR2, SSTR5) في النخامى، حيث تكبت إطلاق هرمون النمو والهرمون المنبه للدرق TSH.
- ✳ عزل الـ Somatostatin من الوطاء، وهو عديد **بيبتيد صغير** يوجد أيضاً في العصبونات المختلفة والأمعاء والبنكرياس، لذلك فهو يمتلك العديد من الأفعال:
 - يثبط إطلاق هرمون النمو GH.
 - يثبط أيضاً إطلاق الـ Insulin والـ Glucagon والـ Gastrin.

أوكترىوتيد Octreotide:

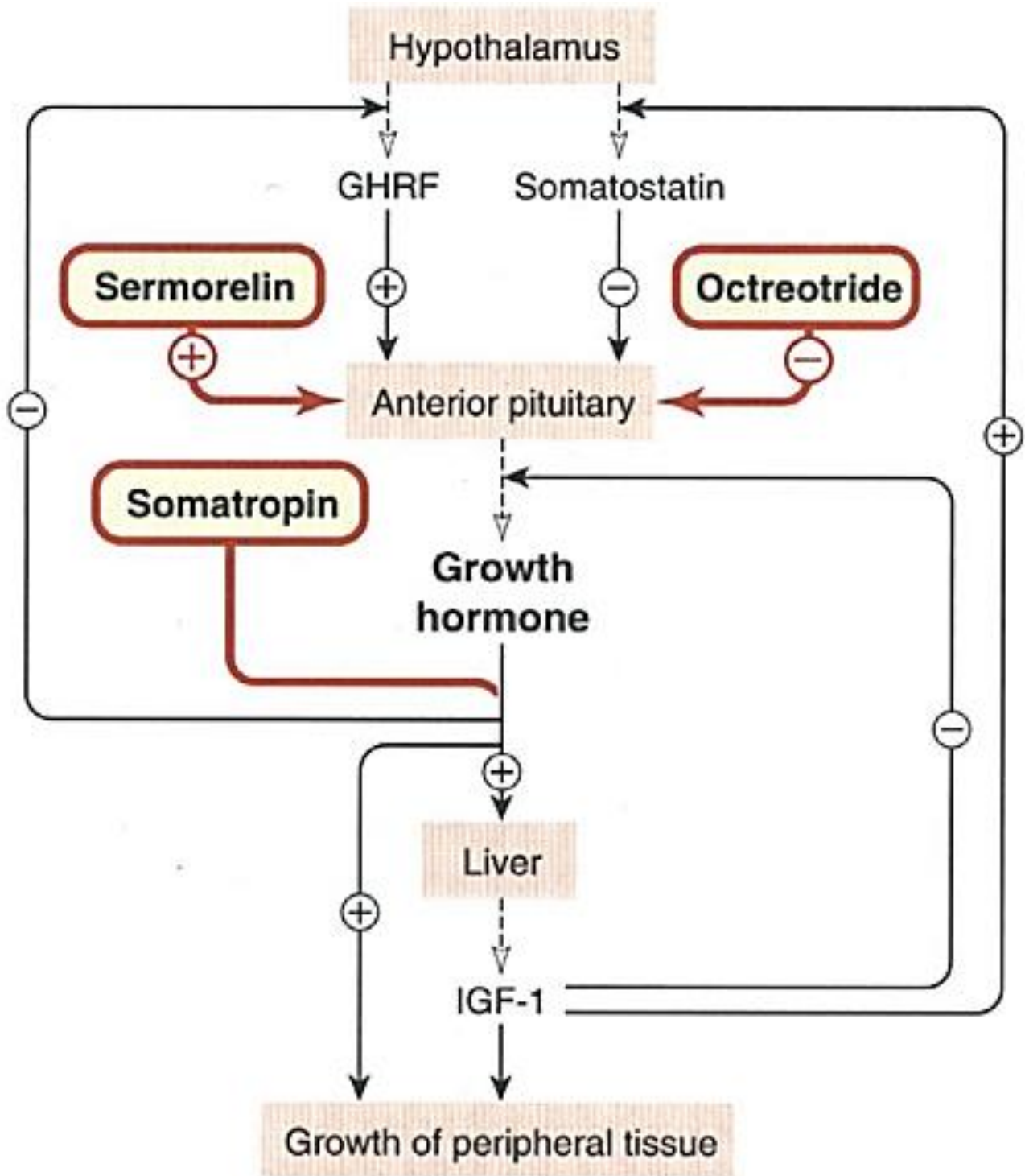
- ❖ هو مشابه تركيبياً لـ **ثمانى البيبتيد** للسوماتوستاتين Somatostatin، يتميز بعمر نصفي **أطول** من المركب الطبيعي، ويتوافر منه أيضاً مركب مدخري Depot Formulation ويكبت كلا الشكليين هرمون النمو و الـ IGF-1 لمدة 12 ساعة (بالنسبة للمركب الطبيعي) وستة أسابيع على التوالي (بالنسبة للمركب المدخري).
- ❖ يُستعمل الـ Octreotide في معالجة:
 - ✓ **العرطلة Acromegaly** الناتجة عن الأورام المفرزة لهرمون النمو.
 - ✓ **الإسهال الإفرازي** المترافق مع الأورام المنتجة للبيبتيد المعوي الفعال في الأوعية.
- ❖ التأثيرات الجانبية لـ Octreotide: تطبل بطن، غثيان، إسهال زفتي، تأخر إفراغ المرارة وقد يحدث حصيات مرارية كولسترولية لا عرضية بالاستعمال المديد.

← استُعمل مضاهي Analog⁹ لهرمون النمو البشري يحتوي على بوليميرات البولي اثيلين غليكول (PEG) الملتصقة يدعى **بيجفيسومانت Pegvisomant** في معالجة العرطلة المعنّدة على بقية المعالجات الجراحية أو الشعاعية أو الدوائية.

← يعمل الـ Pegvisomant كمعكس على أحد مستقبلات هرمون النمو ويعيد مستويات الـ IGF-1 إلى حدودها الطبيعية¹⁰.

⁹ هو مشابه من ناحية البنية ومعكس من ناحية التأثير حيث ينافس هرمون النمو البشري على مستقبلاته.

¹⁰ من السلايدات و لم يذكرها الدكتور.



صورة توضح هرمون النمو والعوامل المؤثرة على إفرازه



الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية GnRH و الهرمون المطلق للهرمون الملوتن LHRH

✳ يدعى الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية أيضاً الغونادوريلين Gonadorelin، وهو مؤلف من عشرة بيتيدات ونحصل عليه من الوطاء.

✳ إن الإفراز النبضي Pulsatil لا GnRH يعد أساسياً لإطلاق الهرمون المنبه للجريب (FSH) و الهرمون الملوتن (LH) من النخامي، بينما يثبط إعطائه المستمر إطلاق موجهة الغدد التناسلية.

✳ يستعمل GnRH لتنبية الإنتاج الهرموني في حال قصور الغدد التناسلية.

✳ تعمل العديد من المشابهات التركيبية Analogs مثل Nafarelin ، Gosereli ، Histrelin، Leuprolide كمثبطات لا GnRH،

فهي فعالة في تثبيط¹¹ إنتاج هرمونات الغدد التناسلية وبالتالي تستعمل في معالجة:

- سرطان البروستات Prostatic Cancer.
- انتباز بطانة الرحم Endometriosis.
- البلوغ المبكر Precocious Puberty.

التأثيرات غير المرغوبة لا Gonadorelin:

✳ تشمل التأثيرات الضارة لا Gonadorelin فرط الحساسية، التهاب جلدي، صداع.

✳ عند النساء: قد تسبب المشابهات التركيبية تبيغ حار¹² Hot Flushes، تعرق ونقص الشبق (الرغبة الجنسية) Lipido، اكتئاب وكيسات مبيض، ويمنع استعمالها عند الحوامل والمرضعات.

¹¹ يمكننا تسمية المشابهات السابقة بالمعدلات، لأن طريقة الإعطاء هي التي تحدّد الفعل التثبيطي أو التحفيزي لإنتاج هرمونات الغدد التناسلية، ففي حال الإعطاء المستمر تلعب دور مثبطات، وفي حال الإعطاء المتقطع تكون محفزة.

¹² ارتفاع في درجة الحرارة مع احمرار.

✱ **عند الرجال:** تسبب ارتفاع التستوستيرون الذي ينتج عنه ألم عظمي، تبيغ حار Hot Flushes، وذمة، تشدي gynecomastia، ونقص الشبق Lipido.

موجهات الغدد التناسلية Gonadotropins

① موجهات الغدد التناسلية (الغونادوتروبينات) هي **بروتينات غلوكوزية** تُنتج من النخامى الأمامية، وهي تشمل كلاً من:

- موجهة الغدد التناسلية الإيائية البشرية (HMG)
- الهرمون المنبه للجريب (FSH)
- موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (HCG)

② يعتمد تنظيم الهرمونات الستيرويدية الغدية التناسلية على العوامل السابقة.

③ تُستعمل الـ Gonadotropins في معالجة العقم عند النساء والرجال:

1. تم الحصول على المينوتروبين Menotropins (HMG): موجهة الغدد التناسلية الإيائية البشرية) من بول النساء في سن الإياس ويحتوي على مزيج من FSH و LH.
2. إن HCG هو هرمون مشيميائي ومقلد لـ LH يُطرح في البول أيضاً.
3. **الروفوليتروبين Urofollitropin** هو عبارة عن FSH نحصل عليه من النساء في سن الإياس وهو خال من الـ LH.
4. **الفوليتروبين بيتا Follitropin beta** هو FSH بشري صنع بتقنية الـ DNA المأشوب. ← تُعطى جميع هذه الهرمونات **حقناً عضلياً**.
- ④ التأثيرات غير المرغوبة: ضخامة المبيض ونقص محتمل لحجم الدم، الولادات المتعددة، تشدي gynecomastia عند الرجال.

كيفية استخدام الهرمونات السابقة في معالجة العقم:

- عند النساء: إن حقن الـ HMG والـ FSH لمدة 5 إلى 12 يوماً يسبب نمو ونضج الجريب المبيضي وعند حقن الـ HCG في المرحلة التالية تحدث الإباضة ovulation.
- عند الرجال: المصابين بعوز موجهات الغدد التناسلية تسبب المعالجة بالـ HCG نضجاً جنسياً خارجياً ويليها حقن الـ HMG الذي يولد النطاف.
- إذاً عملية تتالي الهرمونات عند النساء والرجال تختلف (عكس بعض 3):

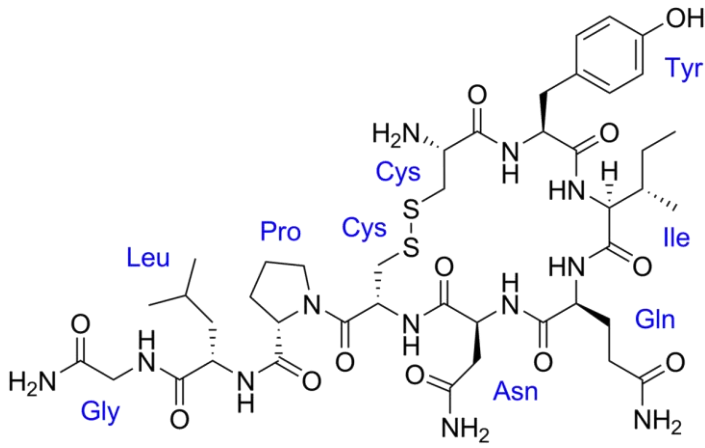
البرولاكتين Prolactin

- ❖ هرمون ببتيدي مشابه ببنيته **لهرمون النمو** ويُفرز أيضاً من النخامى الأمامية.
 - ❖ يثبط إفرازه **بالدوبامين Dopamine** (تنبيه مستقبلات D2).
 - ❖ تتضمن وظيفته الرئيسية: تنبيه ومداومة الإرضاع، كما أنه يُنقص الرغبة الجنسية والوظيفة الإنجابية.
 - ❖ يدخل الهرمون إلى الخلية، حيث يُفعل الـ Tyrosine Kinase (مستقبلات مرتبطة بالإنزيم) فيعزز فسفرة التيروسين والتفعيل الجيني (المورثي).
 - ❖ لا يوجد مستحضر متوافر لمعالجة حالات نقص برولاكتين الدم.
 - ❖ يُعالج فرط برولاكتين الدم الذي يترافق مع ثر الحليب وقصور الغدد التناسلية **بمقلدات الدوبامين D2** مثل البروموكربتين Bromocriptine و الكابرغولين Cabergoline.
 - ❖ تُستعمل هذه الأدوية في معالجة الأورام الغدية الصغيرة Microadenomas والأورام الكبيرة المفرزة للبرولاكتين Macroprolactinomas.
 - ❖ تسبب الأدوية السابقة أيضاً **زيادة في دوبامين** الوطاء وذلك بإنقاص استقلابه.
 - ❖ **التأثيرات غير المرغوبة:** غثيان، صداع، وأحياناً مشاكل نفسية.
- ملاحظة خارجية من البنكوت: إن استخدام الأدوية التي تعمل كمعاكسات للدوبامين يمكنها زيادة إفراز البرولاكتين.

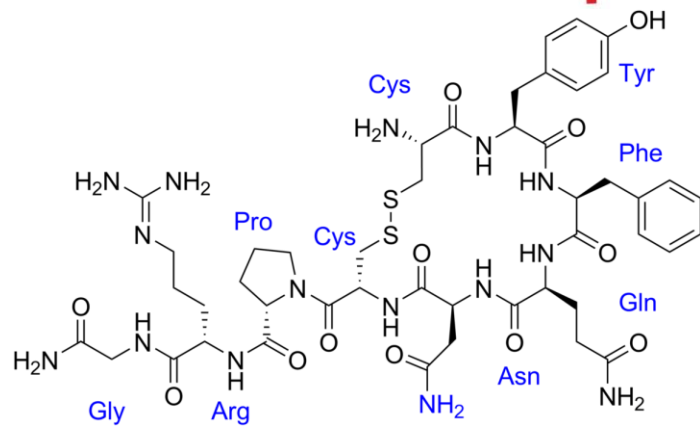
انتهينا من هرمونات النخامى الأمامية والآن ننتقل لهرمونات النخامى الخلفية..

هرمونات النخامى الخلفية

- ✧ تختلف هرمونات النخامى الخلفية (Vasopressin, Oxytocin) عن هرمونات الفص الأمامي للنخامى، بأنها **لا تمتلك تنظيماً من قبل الهرمونات المطلقة**، فهي تُصنع في الوطاء وتُنقل إلى النخامى الخلفية حيث تُطلق كاستجابة لإشارات فيزيولوجية نوعية مثل ارتفاع أوسمولية البلازما (إطلاق ADH) أو الولادة (إطلاق Oxytocin).
- ✧ تتميز بأنها عبارة عن هرمونات **غير ببتيدية** ذات بنية دائرية نتيجة الجسور ثنائية الكبريت.
- ✧ إن إرجاع ثنائي الكبريت يعطل هذه الهرمونات.



Oxytocin



Vasopressin

✳ تقوم الأنزيمات الحالة للبروتين بشطرها لذلك نُعطى بالطرق الخالية ولا عن طريق الفم.
✳ يمتلك هذان الهرمونان أعماراً نصفية قصيرة جداً.

الأوكسيتوسين Oxytocin

يُستخلص أصلاً من النخامى الخلفية للحيوانات، ولكن الآن يتم تركيبه كيميائياً.

الاستعمالات السريرية:

- ♥ تنبيه تقلص الرحم لتحريض أو تقوية المخاض (بالطريق الوريدي)، إذ تزداد حساسية الرحم لـ Oxytocin عندما تكون الحامل تحت سيطرة الإستروجين.
- ♥ تعزيز قذف الحليب من الثدي (ارذاذاً أنفياً)، بتقليصه للخلايا الظهارية العضلية حول عنبات الثدي.

التأثيرات غير المرغوبة:

- ♥ على الرغم من أن السمية غير شائعة عند إعطاء الدواء بشكل ملائم، فقد بينت التقارير إمكانية حدوث نوب ارتفاع ضغط الدم، وتمزق رحم، واحتباس الماء وموت الجنين.
- ♥ يمتلك فعالية مضادة للإدرار، ورافعة لضغط الدم أقل بكثير من Vasopressin.
- ♥ مضادات الاستطباب: المجينات الشاذة (نلجأ الى قيصرية)، الكرب الجنيني، والولادات المبكرة.

الفازوبرسين (الهرمون المضاد للإدرار) Vasopressin

- * يعد الـ Vasopressin (ADH) ذي علاقة بنيوية مع الـ Oxytocin.
- * يُستعمل حالياً الهرمون غير الببتيدي الذي تم تركيبه كيميائياً بدلاً من المستخلص من النخامى الخلفية للحيوانات.

* يمتلك الـ Vasopressin تأثيرات مضادة للإدرار (عود امتصاص الماء) وأخرى مقبضة للأوعية.

* يرتبط الـ Vasopressin مع مستقبلات V1 و V2:

V1

- مستقبلات V1 الموجودة في الكبد (تحرّض تحلل الغليكوجين)، والعضلات الملساء الوعائية (حيث يسبب تقبضاً وعائياً ويُستعمل لضبط النزوف الناتجة عن دوالي المريء أو الرتوج القولونية) والأنسجة الأخرى.

V2

- يزيد عود امتصاص الماء في الأنابيب الجامعة لذلك يستعمل بشكل خاص في معالجة البوال التفه.

- * يُعطى بحذر عند المرضى المصابين بأمراض القلب الإكليلية، والصرع و الربو.
- * تتضمن التأثيرات السمية الرئيسة الانسمام المائي ونقص صوديوم الدم، ويمكن أن يحدث صداع، وتقبض قسبي ورجفان.

أدوية تبدل من فعالية الـ ADH كمضاد للإدرار:

أدوية تنقص من إفراز ADH فتنقص حبس الماء مسببة تعدد بيلات	أدوية تزيد إفراز ADH (تزيد فعله كمضاد إدرار) فتعمل على حبس الماء
Lithium ديميكولوسايكلين Demeclocycline	كلوروبروباميد Chlorpropamide NSAIDs

الديزموبرسين Desmopressin

- ✳ تم تعديل الـ Vasopressin إلى الـ Desmopressin بسبب تأثيراته الرافعة للضغط Pressor، حيث يمتلك الـ Desmopressin فعالية صغرى على مستقبلات V1 مما يجعله خالياً على نحو كبير من التأثيرات الرافعة للضغط.
- ✳ يتميز هذا المضاهى Analog بـ تأثير أطول من الـ Vasopressin وهو يُطبَّق داخل الأنف ولكن قد يسبب تخريشاً موضعياً.

الاستعمالات السريرية لـ Desmopressin:

1. معالجة البوال التفه Diabetes Insipidus نتيجة أذية في النخامى الخلفية أو الوطاء (حقناً، إرذاذ أنفي).
2. معالجة التبول الليلي Nocturnal Enuresis عند الأطفال أكبر من 5 سنوات.
3. معالجة النزوف¹³ الناتجة عن عوز بعض عوامل التخثر مثل VIII و¹⁴ VW.
4. الاختبارات الوظيفية للكلية على تركيز البول.

المضاهات الأخرى لـ Vasopressin

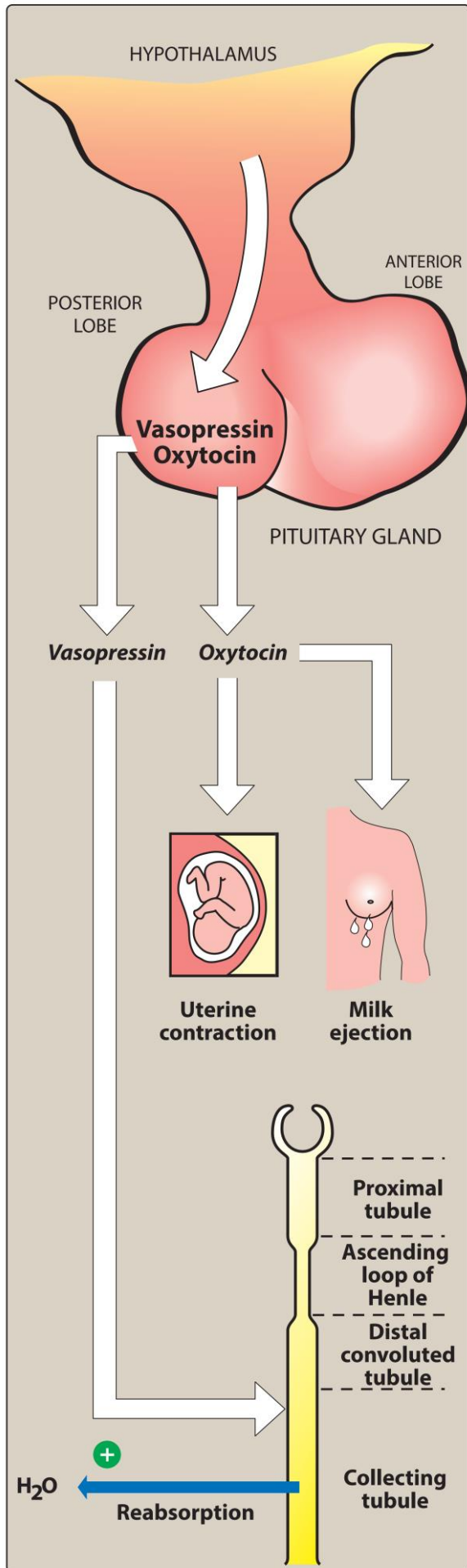
- ♥ تيرلبرسين Terlipressin: يستعمل في معالجة النزوف الهضمية التالية لتمزق دوالي المري (يقبض الأوعية على مستوى الدوران البابي).
- ♥ فليبرسين Felypressin: يستعمل كمقبض وعائي مع المخدرات الموضعية.
- ♥ ليبرسين Lypressin: يستعمل في معالجة البوال التفه والنزوف الهضمية التالية لتمزق دوالي المري.

التأثيرات الجانبية:

- يمتلك الـ Terlipressin تأثيرات خطيرة على الدوران الإكليلي.
- تسبب الجرعات العالية من الـ Vasopressin تقبضاً وعائياً وغانغريناً.
- يجب إعطاء الـ Vasopressin و lypressin بحذر عند مرضى الأوعية والمضاعفات القلبية.

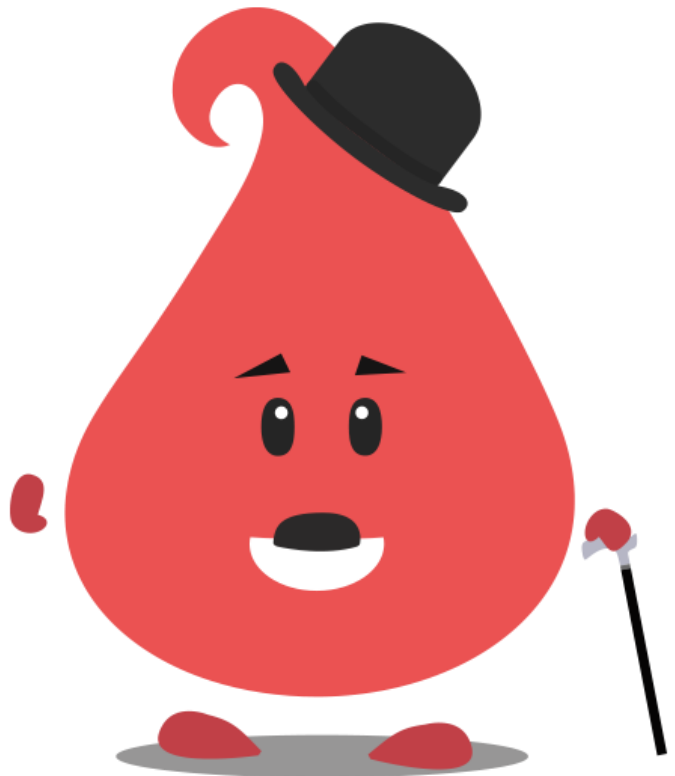
¹³ من خلال قدرته التقيضية الصغيرة للأوعية لكنه ليس الخيار الأفضل.

¹⁴ VIII هو العامل المضاد للنزوف، VW عامل فون ويلبراند.



صورة تبين التأثيرات المختلفة
لكل من الفازوبرسين و
الأوكسيتوسين

_



مقارنة الفعالية المقبضة للأوعية والمضادة للإدرار البولي

Lypressin	Desmopressin	Vasopressin	
80	1200	100	فعالية مضادة للإدرار البولي
60	0.5	100	فعالية مقبضة للأوعية

جدول يبين الهرمونات النخامية والعوامل المؤثرة في الوظيفة النخامية الغدية

الدواء	التأثيرات	الاستعمالات السريرية	توصيات
Somatotropin	هرمون نمو	قصور النخامى	بروتينات تركيبية تأشيبية somatropin يمتلك وظيفة ميثوثين إضافية
Octreotide	مشابه للسوماتوستاتين	استعمالات عديدة لتثبيط الإفراز الغدي	مدة تأثير أطول من السوماتوستاتين الطبيعي.
Cosyntropin	مشابه لـ ACTH ينبه قشر الكظر	بديل عن الستيرويدات السكرية التشخيص، تشنج الوليد (الصرع)	يتألف من 24 حمض أميني فعال
Leuprolide Goserlin Nafarelin	مشابهات لـ GnRH	العقم والسرطان	تنبيه الأقنار عند إعطائها المتقطع وتثبط الأقنار عند إعطائها المتواصل.
Ganirelix	معاكس لـ GnRH	العقم	يثبط تحرر LH مباشرة

دوّن ملاحظاتك..

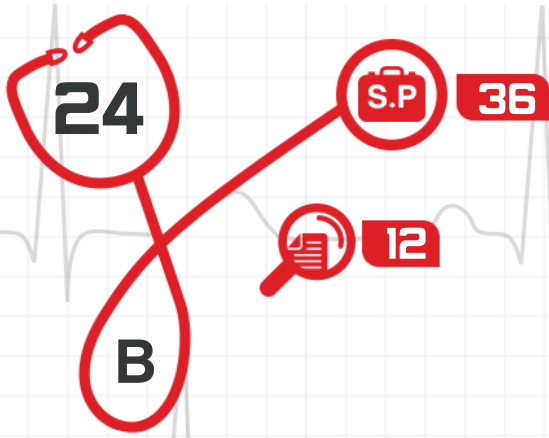
[illegible]



RBCs

انتهت المحاضرة..

لاتنسونا من صالح دعائكم *-*



هرمونات (1) الدرق

د. سفير حبيب 24/B

RB Medicine

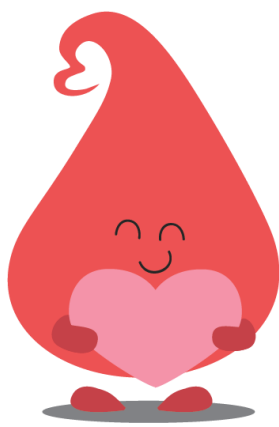
علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم *

بعد أن تحدثنا عن الغدة النخامية في الجزء الأول من المحاضرة 24، ننتقل الآن إلى الجزء الثاني من هذه المحاضرة لتحدث عن الغدة الدرقية وأشهر الحالات السريرية لها ومعالجاتها....

الفهرس

الصفحة	الفقرة
2	تركيب وإفراز الهرمونات الدرقية
5	آلية العمل والهراتك
6	قصور الغدة الدرقية
7	معالجة فرط الدرق
11	أوفر فيو



هرمونات الغدة الدرقية

لمحة عامة

تسهّل الغدة الدرقية النمو والنضج الطبيعي وذلك بمحافظةها على المستوى المثالي

للاستقلاب في الأنسجة.

يوجد هرمونان رئيسيان للدرق:

- T3 Triiodothyronine وهو الشكل الأكثر فعالية.

- T4 Thyroxine.

تفرز الغدة الدرقية أيضاً calcitonin (الهرمون الخافض لكالسيوم الدم).

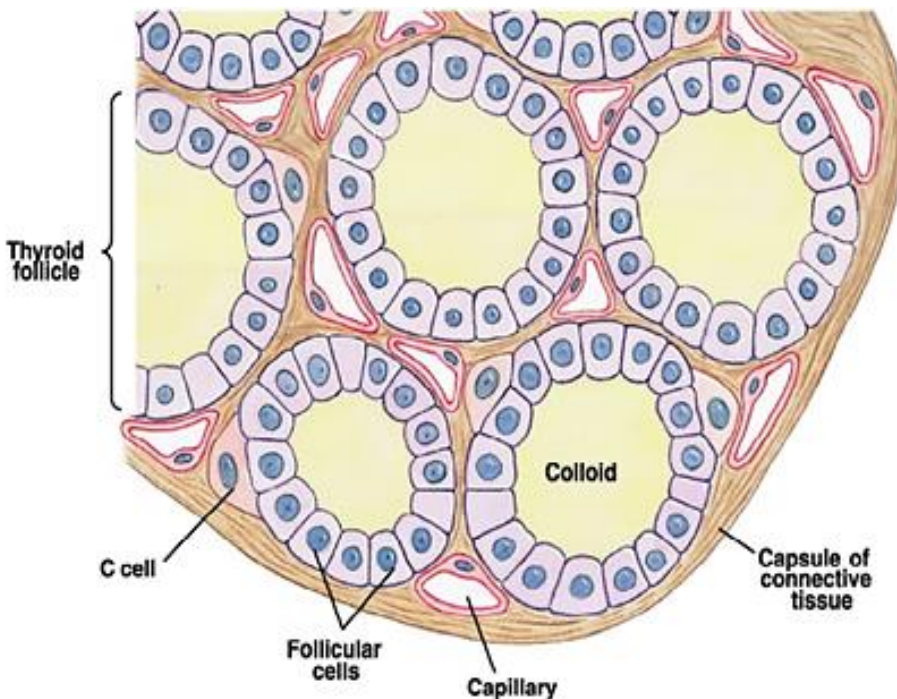
على الرغم من أن الغدة الدرقية ليست أساسية للحياة، فإنّ عدم كفاية إفراز الهرمون الدرقي (hypothyroidism قصور الدرق) يسبب بطء قلب، ونقص المقاومة للبرد وبطء عقلي

وفيزيائي.

يسبب عند الأطفال تأخر عقلي mental retardation وقزامة dwarfism.

قد يحدث في حال فرط الهرمونات الدرقية hyperthyroidism: تسرع قلب، اضطراب نظم قلبي، وزيادة في الشهية مع نقص وزن، وعصبية ورجفان وزيادة نتاج القلب.

تركيب وإفراز الهرمون الدرقي



تتألف الغدة الدرقية من

جريبات follicles متعددة

وكل جريب يتكون من طبقة

مفردة من الخلايا الظهارية

التي تحيط باللمعة الممتلئة

بالغراء (الثيروغلوبولين

"الغلوبولين الدرقي"

(thyroglobulin)، الذي يعدّ

الشكل المُخزّن من الهرمون

الدرقي.

7. تنظيم تركيب الهرمونات الدرقية:

- ❖ تُضبط وظيفة الدرق بهرمون موجه: **الهرمون المنبه للدرق (Thyrotropin: TSH¹)** وهو بروتين غليكوزي ذو علاقة بنيوية مع LH و FSH، يتم اصطناعه في **النخامى الأمامية**.
- ❖ يتم ضبط اصطناع TSH بالهرمون المطلق للثيروتروبين الوطائي (TRH).
- ❖ يحدث تأثير TSH بواسطة الـ **cAMP** فيؤدي إلى تنبيه قبط اليوديد I^- .
- ❖ يتأكسد اليود² إلى الأيودين Iodine (I_2) بتوسط **البيروكسيداز** ويتبع ذلك يودنة التيروسين على الـ Thyroglobulin.
- ❖ وجود أضداد البيروكسيد الدرقى تعتبر تشخيصاً **لالتهاب الدرق لهاشيموتو**.
- ❖ إنَّ تكثف اثنتين من ثمالات التيروسين ثنائي اليود DIT يسبب زيادة في T4، وتكثف ثمالة تيروزين ثنائي اليود مع ثمالة تيروزين أحادي اليود يشكل T3 الذي يكون لا يزال مرتبطاً بالبروتين³.
- ❖ تطلق الهرمونات الدرقية بعد الإنشطار الحال للبروتين للغلوبولين الدرقى (TG).

ملاحظة خارجية للتوضيح:

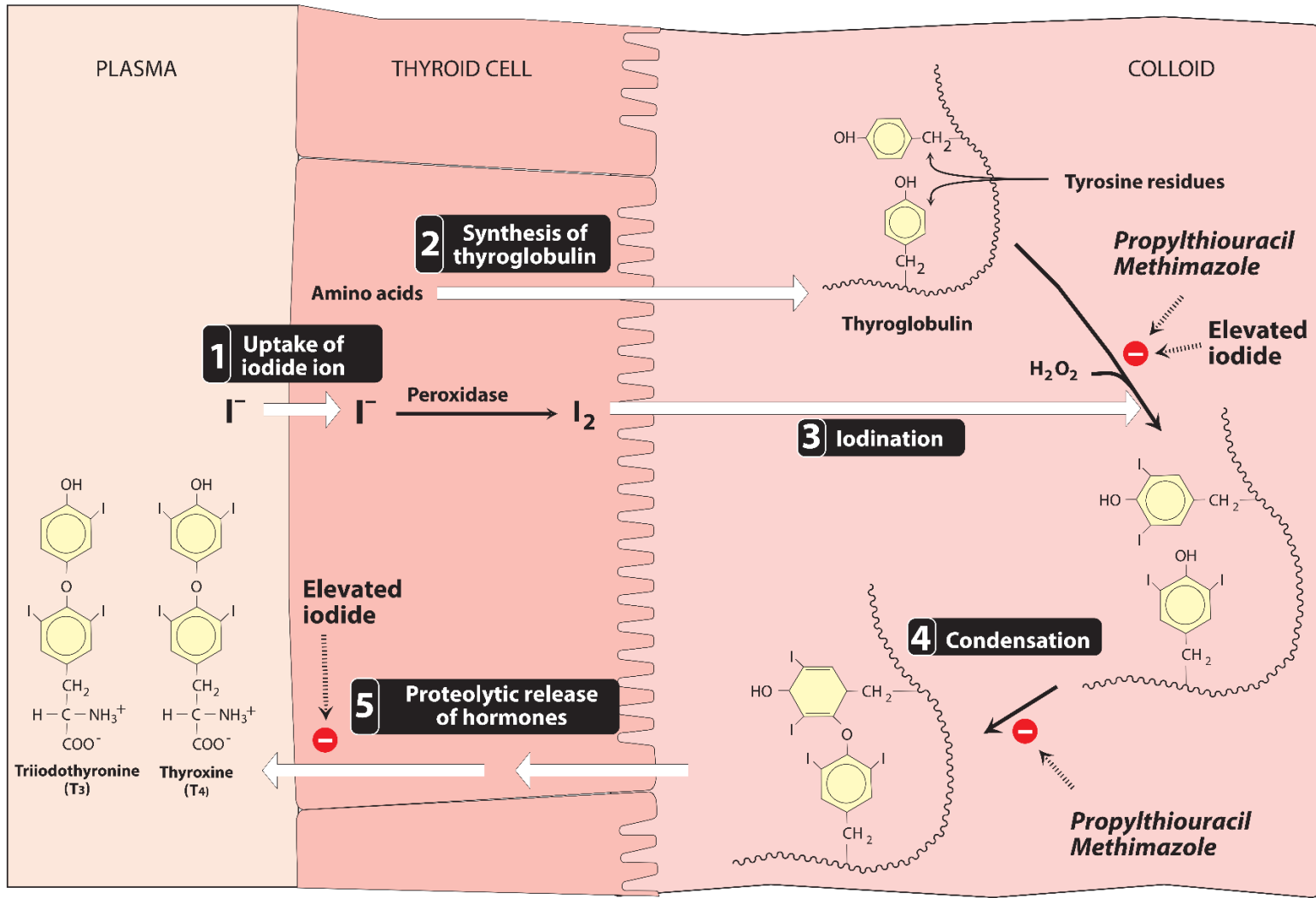
- التهاب الدرق لهاشيموتو Hashimoto's Thyroiditis هو مرض مناعي ذاتي، يقوم فيه الجسم بتشكيل الأضداد ومهاجمة الغدة الدرقية لتخريبها تدريجياً، من بين الأضداد المتشكلة هي أضداد البيروكسيد الدرقى، لذلك الكشف عنها في الدم يشخص وجود التهاب الدرق لهاشيموتو.



¹ نقوم بمعايرته لمعرفة حالات قصور وفرط نشاط الدرق.

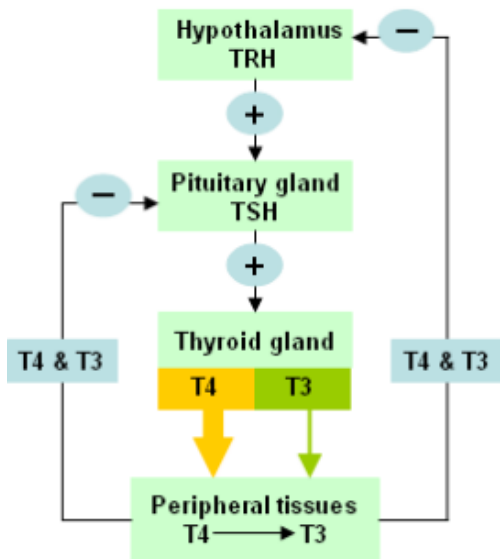
² تم إضافة بعض التفاصيل من الالينكوت للتوضيح.

³ تحدث عملية الأكسدة للوصول للشكل المناسب الذي يستطيع الارتباط بالحمض الأميني التيروسين من بروتين الثيروغلوبولين.



صورة من الليנקوت توضح المراحل المختلفة لتصنيع الهرمونات الدرقية.

2. تنظيم إفراز الهرمونات الدرقية:



❖ يتنبه إفراز الـ TSH من النخامى الأمامية بواسطة الـ TRH الوطائي.

❖ يحدث تثبيط ارتجاعي feedback لـ TRH بالمستويات العالية للهرمون الدرقي في الدم.

❖ يُلاحظ أيضاً أنّ الجرعات العلاجية من الدوبامين dopamine أو السوماتوستاتين somatostatin أو الستيروئيدات القشرية السكرية glucocorticosteroids يمكن أن تثبط أيضاً إفراز الـ TSH.

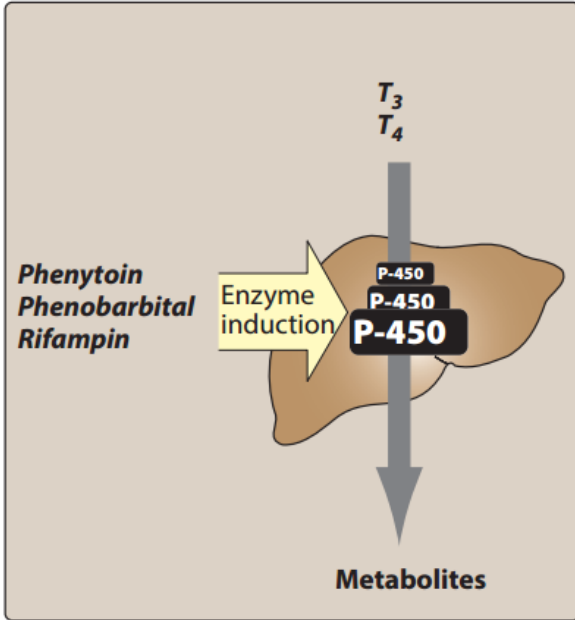
❖ يرتبط معظم الهرمون (T_4 و T_3) مع الغلوبولين الرابط

للبيروكسين (TBG) في البلازما. (هذه الجملة تطرّق لها الدكتور فقط).

آلية عمل الهرمونات الدرقية

- ♥ **يجب أن ينفك كل من الـ T4 والـ T3 عن البروتينات الرابطة للثيوكسين⁴ TBG** في البلازما حتى يدخلوا إلى الخلايا، إما بالانتشار diffusion أو بالنقل الفعّال active transport .
- ♥ يتحول الـ T4 داخل الخلية إنزيمياً إلى الـ T3 الذي يدخل النواة ويرتبط مع مستقبلات نوعية.
- ♥ **يعزز تفعيل هذه المستقبلات تشكل الـ RNA⁵ ومن ثم تركيب البروتين،** الذي يكون مسؤولاً عن تأثيرات الـ T4.

الحرائك الدوائية للهرمونات الدرقية



- ♥ **يُمتصّ كل من T4 و T3 بعد الإعطاء الفموي** ويمكن للطعام ومستحضرات الكالسيوم ومضادات الحموضة الحاوية على الألمنيوم أن تنقص امتصاص T4⁶ ولكنها **لا تؤثر على T3**.
- ♥ يتحول T4 إلى T3 بأحد الأنزيمات النازعين لليود Deiodinases حسب النسيج.
- ♥ تستقلب هذه الهرمونات في الكبد بجملة **السيتوكروم P450**.
- ♥ تسرّع الأدوية المحرّضة لجملة السيتوكروم P450 (مثل phenytoin، rifampin و phenobarbital) استقلاب الهرمونات الدرقية.



⁴ لأنّ الجزء الفعّال هو الجزء الحرّ.

⁵ أي حدوث التعبير الجيني وذلك بالنسبة للهرمون T3 الذي يدخل النواة.

⁶ لذلك يُعطى T4 قبل الطعام بجرعة وحيدة صباحاً.

معالجة أمراض الدرق

معالجة قصور الغدة الدرقية Hypothyroidism

ينتج قصور الدرق Hypothyroidism عادةً من تخريب مناعي للغدة الدرقية⁷ أو للبيروكسيداز.

أو قد ينتج عن استئصال الغدة الدرقية جراحياً (كأن يكون هنالك مريض لديه فرط نشاط درق فيتم استئصال الغدة ويصبح مريض قصور نشاط درق).

أو قد ينتج عن تشيع الغدة وبالتالي تدمير الخلايا الدرقية.

يُشخص قصور الدرق **بارتفاع** الـ TSH.

يُعالج قصور الدرق بالليفوثيروكسين (Levothyroxin (T4).

يُعطى الدواء **مرة واحدة يومياً** بسبب عمره النصف الطويل، ويمكن الوصول إلى الحالة الثابتة Steady State خلال 6-8 أسابيع.

يتم البدء بجرعة صغيرة (50-75 ملغ) تزداد **تدريجياً** حتى الوصول للجرعة المناسبة (حوالي 1.5 ملغ/كغ/اليوم).

ترتبط **السمية** مباشرة مع

مستويات الـ T4

وتتظاهر بـ (أعراض فرط

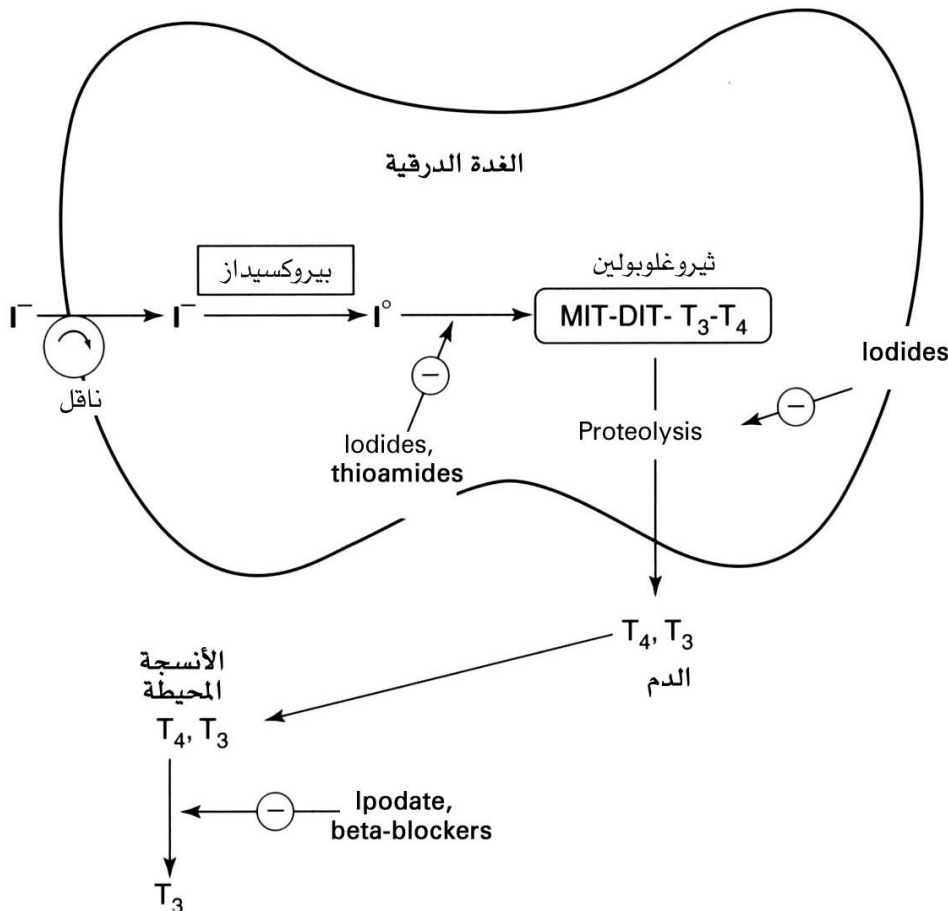
نشاط الدرق): العصبية

وخفقان القلب وعدم

تحمل الحرارة وفقدان وزن

غير مفسر.

صورة عرضها الدكتور



⁷ مثلاً بسبب التهاب الدرق لهاشيموتو Hashimoto's Thyroiditis.

معالجة فرط الدرق (الانسمام الدرقي Thyrotoxicosis)

✍ تترافق المقادير المفرطة من الهرمونات الدرقية في الدوران مع عدد من الحالات المرضية، تشمل⁸:

1. داء غريفز Graves⁹.
2. الورم الغدي السمي toxic adenoma.
3. الجذرة goiter¹⁰.

✍ تكون مستويات TSH الدورانية **ناقصة** في هذه الحالات.

✍ تهدف المعالجة هنا إلى **إنقاص** تركيب و/أو إطلاق إضافي للهرمون.

✍ يمكن أن ينجز هذا بـ:

4. نزع (استئصال) جزئي أو كلي للغدة الدرقية.
5. أو تثبيط تركيب الهرمونات.
6. أو حصار إطلاق الهرمونات من الجريبات.

الاستئصال الجزئي أو الكلي للغدة الدرقية

✍ يمكن أن ينجز هذا إما جراحياً **أو** بالتخريب بواسطة الجزيئات بيتا لليود المشع (¹³¹I) الذي **يُلتقط انتقائياً** من الخلايا الجريبية.

✍ سلايد: يُعالج المرضى اليافعين الشباب بالنظير Isotope¹¹ بدون معالجة مسبقة بالميثازول Methimazole (دواء يُثبط تركيب هرمونات الدرق) بينما تكون الحالة معكوسة عند المسنين¹².

✍ يصبح معظم المرضى مصابين بقصور درقي Hypothyroid نتيجة المعالجة ويتطلبون معالجة بالليفوثيروكسين Levothyroxin.

⁸ تم حذف التعديدين 2 و 3 من لينكوت بنسخته السادسة.

⁹ للاطلاع: هو أحد أمراض المناعة الذاتية التي تؤثر على الغدة الدرقية، إذ يُنتج الجهاز المناعي أضداداً ترتبط على سطح الخلايا الدرقية مما يجعلها مفرطة النشاط. ويُعتبر السبب الأكثر شيوعاً لفرط نشاط الغدة الدرقية وتضخمها.

¹⁰ أو تُسمّى السلعة الدرقية، من الأرشييف: لا يمكن علمياً اعتبار الجذرة أحد الحالات المرضية لفرط نشاط الدرق، لأن مصطلح الجذرة يُشير فقط لتضخم غير طبيعي للغدة الدرقية سواء كان ناجماً فرط أو نقص نشاط الغدة الدرقية.

¹¹ Isotopes are variants of a particular chemical element which differ in neutron number. All isotopes of a given element have the same number of protons in each atom.

¹² تم حذف هذه العبارة من لينكوت بنسخته السادسة.

تنشيط تركيب الهرمون الدرقي¹³

✓ الأدوية المستعملة في هذا المجال:

↳ الثيوأמידات thioamides.

↳ البروبيل ثيوراسيل propylthiouracil (PTU).

↳ الميثيمازول methimazole.

✓ تتركز هذه الأدوية في الدرق، حيث **تنشط هذه الأدوية عمليات الأكسدة** المطلوبة من أجل

يودنة مجموعات الثيروزيل كما تنشط أيضاً اقتران الثيروزين أحادي اليود MIT ليشكل T4 و T3

✓ يمنع **البروبيل ثيوراسيل (PTU) propylthiouracil** أيضاً تحول T4 إلى T3.

✓ **لا** تمتلك هذه الأدوية تأثيراً على الغلوبولين الدرقي TG المخزن مسبقاً في الدرق، لذلك **تتأخر**

التأثيرات السريرية الملحوظة لهذه الأدوية حتى نفاد مخازن TG.

✓ تعد هذه الأدوية **بطيئة التأثير** لذلك فهي غير فعالة في العاصفة الدرقية.

✓ يُمتص الثيوأמידات thioamides جيداً من السبيل المعدي المعوي، ولكن أعمارها النصفية قصيرة.

✓ نحتاج لعدة جرعات من PTU يومياً، بينما يعطى الميثيمازول methimazole بجرعة وحيدة يومياً.

✓ قد يحدث النكس.

✓ **التأثيرات غير المرغوبة:** نقص المحببات، طفح، وذمة. (سلايد)

حصار إطلاق الهرمون

↳ يثبط اليود iodide بالجرعة العلاجية يودنة الثيروزين، فينقص بذلك من إمداد الغلوبولين الدرقي TG المخزن.

↳ يثبط اليود أيضاً إطلاق الهرمون الدرقي بآليات غير مفهومة بعد.

↳ نادراً ما يُستعمل اليود في الوقت الحاضر كعلاج وحيد كون وجود أدوية نوعية أفضل، ولكنه

يُستعمل لمعالجة نوب الانسمام الدرقي المميت (العاصفة الدرقية) أو قبل الجراحة،

لأنه ينقص نوعية الغدة الدرقية.

لا يفيد اليود في المعالجة المديدة لأن الغدة الدرقية تتوقف في استجابتها للدواء بعد عدة أسابيع.

يعطى اليود فمويًا.

التأثيرات غير المرغوبة: قليلة وتشمل قرحات بالفم والحنجرة، تقرحات في الأغشية المخاطية وطعم معدني في الفم. (سلايد)

العاصفة الدرقية Thyroid storm

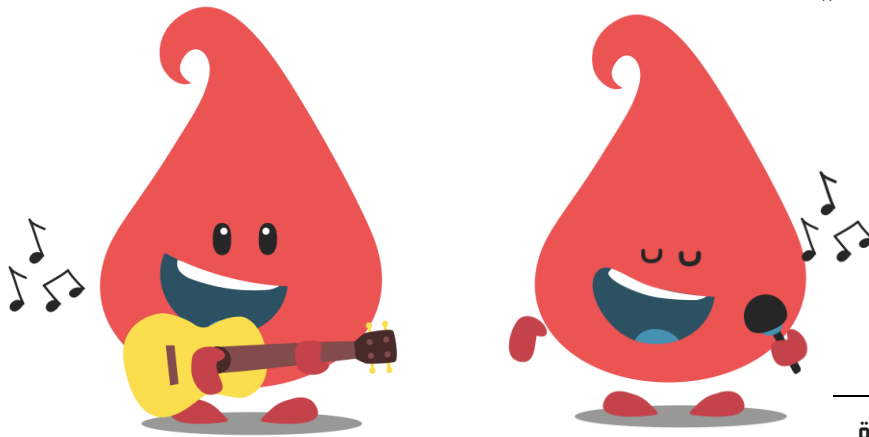
تتظاهر العاصفة الدرقية بأعراض شديدة من فرط نشاط الدرق، وهي حالة إسعافية.

تعد **حاصرات بيتا β -blockers** التي ينقصها الفعالية الداخلية المقلدة للودي مثل البروبرينولول propranolol فعالة في إنقاص التنبيه الودي الذي يحدث في فرط نشاط الغدة الدرقية¹⁴.

¹⁵ إن الإعطاء الوريدي هو العلاج الفعال في العاصفة الدرقية.

يمكن **استعمال الـ diltiazem (حاصر قناة الكالسيوم)** كعلاج بديل عند المرضى الذين يعانون من قصور قلب شديد أو ربو قصبي. تتضمن المعالجة أيضاً:

- إعطاء مضادات الدرق البروبيل ثيوراسيل (PTU) propylthiouracil (لأنه يثبط التحول المحيطي لـ T4 إلى T3) (أو كارباميزول carbimazole)¹⁶.
- إعطاء الستيروئيدات القشرية (بسبب وجود حالة التهابية، وللوقاية من حدوث صدمة).
- خفض الحرارة في حال ارتفاعها.

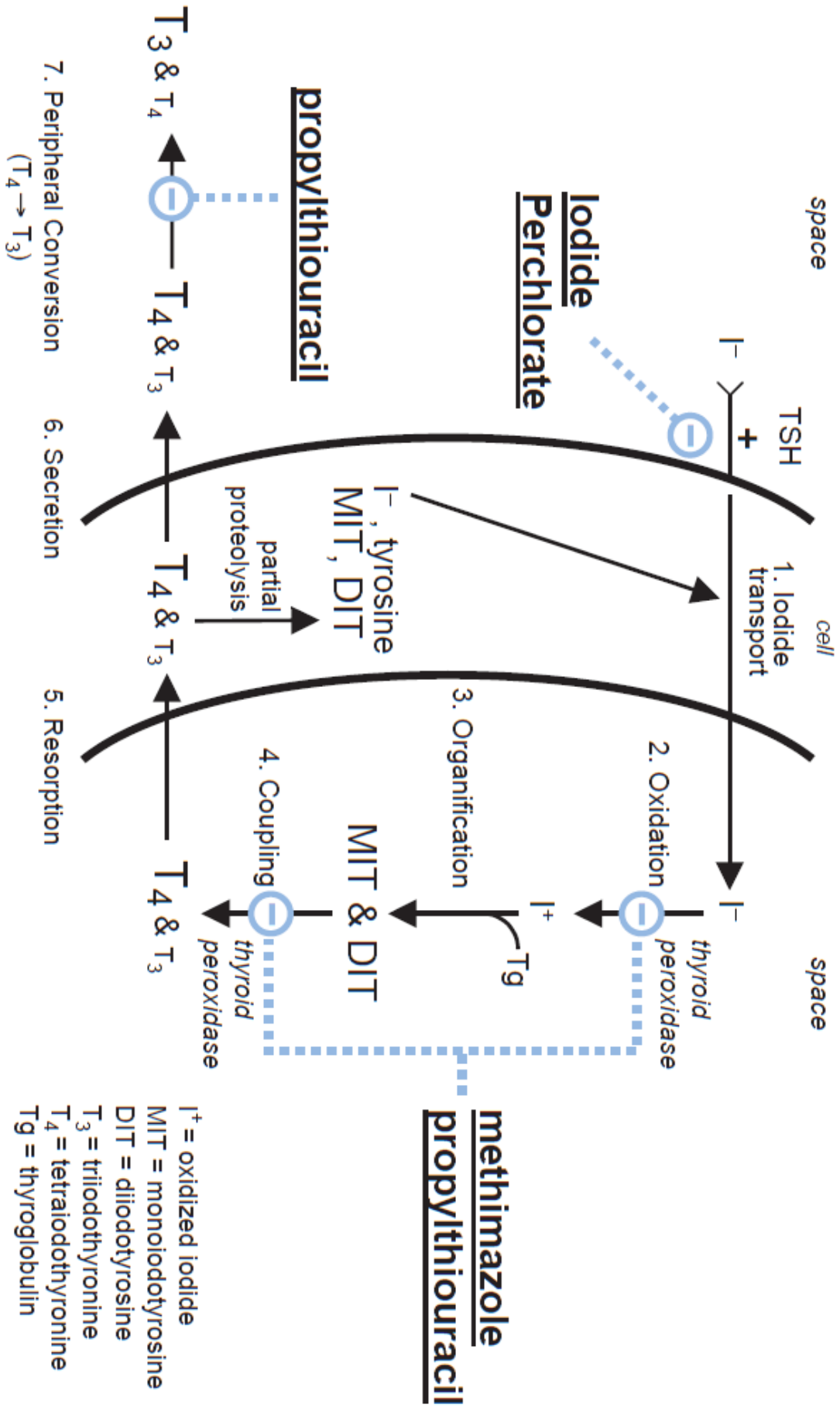


¹⁴ سقاها الدكتور بالمعالجة العرضية.

¹⁵ من هنا إلى نهاية الفقرة تم حذفه من اللينكوت بنخته السادسة، وتم إضافة: إن العاصفة الدرقية تُعالج كعلاج فرط نشاط الدرق ولكن بجرعات أكبر وتواتر أكبر.

¹⁶ سقاها الدكتور بالمعالجة النووية.

صورة الفارماكاردز للأدوية المؤثرة على الدرق

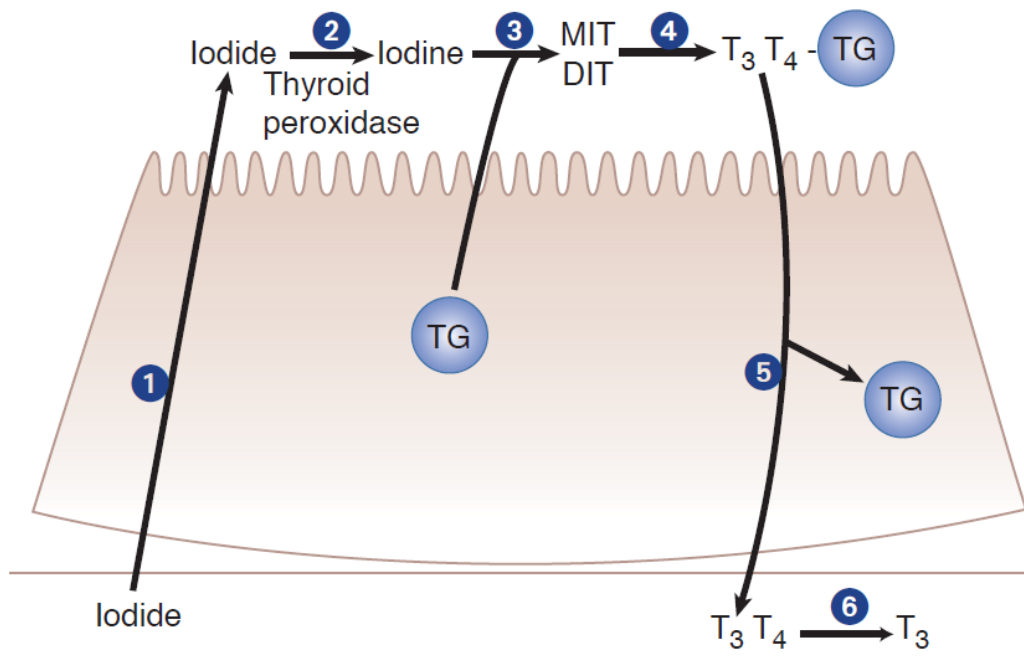


Over view with Kaplan

Thyroid Hormone Synthesis	Effects of Antithyroid Agents
(1) Active accumulation of iodide into gland	Basis for selective cell destruction by I^{131}
(2) Oxidation of iodide to iodine by peroxidase	Inhibited by thioamides
(3) Iodination of tyrosyl residues (organification) on thyroglobulin to form MIT and DIT	Inhibited by thioamides
(4) Coupling of MIT and DIT to form T ₃ and T ₄	Inhibited by thioamides
(5) Proteolytic release of T ₃ and T ₄ from thyroglobulin	Inhibited by high doses of iodide*
(6) Conversion of T ₄ to T ₃ via 5' deiodinase in peripheral tissues	Inhibited by propranolol* and propylthiouracil*

MIT, monoiodotyrosine; DIT, diiodotyrosine; T₃, triiodothyronine; T₄, thyroxine

*Thyroid storm management may include the use of any or all of these agents.



فيديو كابلان: Pharm_08_Raymon_Ch03_Antithy

نصل وإياكم إلى ختام محاضرتنا...
لا تنسونا من صالح دعائكم...



RBCs



الهرمونات (2)

الهرمونات الجنسية

د. سفير حبيب

25+26



36



108

25+26

RB Medicine

علم الأدوية | Pharmacology

السلام عليكم ^^

نختم معكم أصدقائنا بالمحاضرة الأخيرة من مادة الأدوية العظيمة * __ * حيث نكمل بحث الهرمونات، ونتناول فيه الهرمونات الجنسية الأنثوية والذكرية.. على أمل أن تتمكن من إيصال المعلومة لكم بأفضل صورة ممكنة..

الفهرس

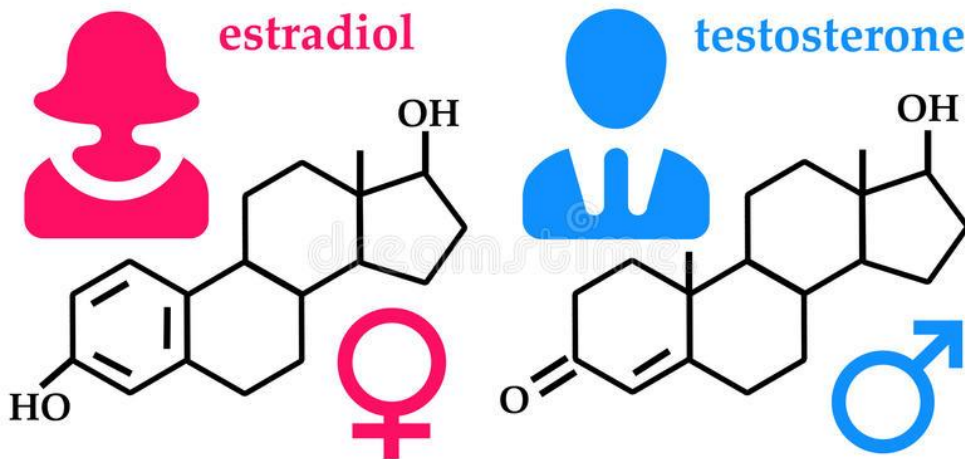
الصفحة	العناوين
2	مقدمة عن الهرمونات الجنسية
4	الاستروجينات
12	SERMs
17	البروجسترونات
22	موانع الحمل الفموية
29	الأندروجينات

فيديوهات كابلان:

1. Pharm_08_Raymon_Ch02b_Estrogens
2. Pharm_08_Raymon_Ch02c_Progestn
3. Pharm_08_Raymon_Ch02d_OralContra
4. Pharm_08_Raymon_Ch02e_Androgens

مقدمة عن الهرمونات الجنسية

- تتضمن **الهرمونات الجنسية** كلاً من: الإستروجين Estrogen، البروجستين Progestin، والتستسترون Testosterone.
- تنتج الهرمونات الجنسية من **الغدد التناسلية (الأقناد) Gonads** وهي ضرورية لـ:
 1. الحمل.
 2. نضج الجنين.
 3. تطور الصفات الجنسية الأولية والثانوية عند البلوغ.
- تؤثر هذه الهرمونات في الخلايا المستهدفة بارتباطها **بمستقبلات نوعية¹**.
- وتستعمل هذه **الهرمونات الغدية التناسلية** في:
 - المعالجة المغيضة² Replacement Therapy.
 - منع الحمل Contraception.
 - التدبير العلاجي لأعراض اليأس Menopause.
- كما يوجد العديد من المعاكسات الفعالة لهذه الهرمونات التي تستعمل في المعالجة الكيميائية للسرطان (ستتضح الفكرة لاحقاً).
- ويتم اصطناع جميع الهرمونات الغدية التناسلية اعتباراً من **الكوليستيرون** (أي أنها هرمونات ستيرويدية).

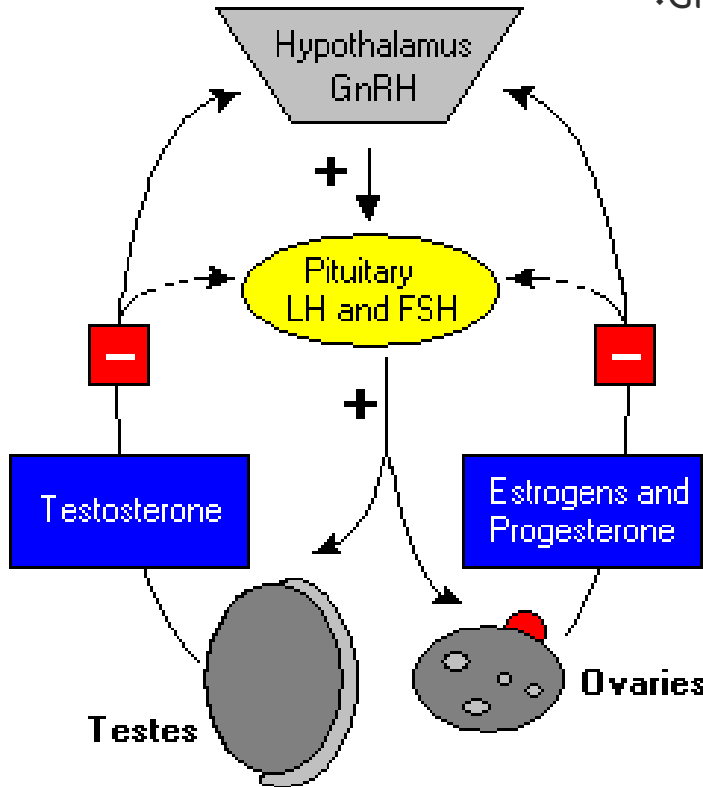


¹ وهي غالباً مستقبلات داخل خلوية.

² المعالجة المغيضة: هي المعالجة بالهرمونات التي يتم استخدامها عندما لا يستطيع الجسم تصنيع الكمية الكافية من الهرمونات الطبيعية كالمعالجة بالهرمونات الدرقية عندما لا تقوم الغدة الدرقية بتصنيع كمية كافية منها أو عند انقطاع الهرمونات بعد سن اليأس (خارجي).

تنظيم إفراز الهرمونات الجنسية:

- يتم إفراز الإستروجينات من قبل المبيض ويتم تنظيم إفرازها (الإستروجينات) بواسطة الهرمون المنبه للجريب FSH والهرمون الملوتن LH.
- يتم إنتاج FSH و LH المُفرَز من قبل النخامي (وتسمى Gonadotropin الغونادوتروبيين).
- يتم تنظيم إفرازهما (FSH و LH) من قبل GnRH المُفرَز من الوطاء.
- FSH هو الهرمون المنبه للجريب وبالتالي تأثيره يكون على الجريبات (أي على المبيض حيث أنه ينبه نمو الجريبات قبل الإباضة)³.
- يكون LH تأثير على الخصية عند الذكور (له علاقة بإنتاج التستسترون من قبل خلايا لايدغ في الخصية) وعلى المبيض عند الإناث (له دور في تشكيل الجسم الأصفر الذي له علاقة بالحمل).
- وجود الإستروجينات أو البروجستينات يلعب دور في التلقيح الراجع السلبي الذي يقوم بتنشيط تشكل الغونادوتروبيينات و GnRH.



نلاحظ في هذه الصورة تنظيم إفراز الهرمونات الجنسية من قبل النخامي والوطاء..

- غونادوتروبيينات Gonadotropin أو الموجهات أو المحرضات التناسلية: هي هرمونات تناسلية سكرية عديدة الببتيد، تفرزها الخلايا التناسلية و التي توجد في النخامية الامامية في الفقاريات (ويكيبيديا).

³ لم يذكر الدكتور عمل هرمون FSH عند الذكور علماً أن لهذا الهرمون عمل على خلايا سرتولي في الخصية لتنبيه اصطناع النطاف.

🔑 نبدأ بأول نوع من الهرمونات الجنسية ألا وهو الاستروجينات..

الإستروجينات Estrogens



✚ فلنتحدث بداية عن أنواع الإستروجينات.

✚ حيث يوجد لدينا ثلاث أنواع منها:

(1) الإستروجينات الطبيعية.

(2) الإستروجينات المقترنة.

(3) الإستروجينات التركيبية.

الإستروجينات الطبيعية:

❖ يوجد لدينا 3 أنواع من الاستروجينات الطبيعية:

• الإسترااديول Estradiol (يعرف أيضاً بـ β -estradiol 17):

▪ وهو الإستروجين الأقوى المنتج والمفرز من المبيض إلى الدوران الدموي.

▪ يُعتبر الاستروجين الرئيسي عند المرأة قبل سن الإياس.

• الإسترون Estrone:

▪ هو مُستقلب للاسترااديول Estradiol.

▪ يتشكل الـ Estrone بصورة رئيسية من تحول الأندروستينديون Androstenedione في النسيج المحيطية.

▪ يمتلك ثلث قوة الـ Estradiol تقريباً.

▪ يُعتبر الإستروجين الرئيسي في الدوران بعد سن الإياس.

• الإستريول Estriol:

▪ هو مستقلب آخر لـ Estradiol.

▪ أقل قوة بكثير من الـ Estradiol.

▪ يتواجد بكميات كبيرة أثناء الحمل لأنه الاستروجين الرئيسي المنتج من قبل المشيمة.

الإستروجينات المقترنة:

❖ هناك العديد من الإستروجينات المقترنة المشتقة من مصادر حيوانية أو مصادر نباتية:

- يوجد مستحضر من الإستروجينات المقترنة يحتوي على إسترات السلفات من الإسترون Estrone والإيكويلين Equilin (المستخلص من بول الفرس الحامل) الذي يُستعمل بشكل واسع في المعالجة الهرمونية المعیضة بالطريق الفموي.
- كما تتوافر أيضاً مركبات من الإستروجينات المقترنة مستخلصة من النباتات.

الإستروجينات التركيبية:

❖ يوجد أيضاً مجموعة من الاستروجينات التركيبية المستعملة بشكل رئيسي في وقتنا الحاضر:

- كالايتينيل إستراديول Ethinyl Estradiol:
 - يخضع هذا المركب (والإستروجينات التركيبية بشكل عام) للاستقلاب بالمرور الكبدي الأولي بشكل أقل من الستيرويدات الطبيعية.
 - وبالتالي يكون هذا المركب فعالاً عندما يعطى فموياً بجرعات أقل لأن توافره الحيوي يكون أفضل من الستيرويدات الطبيعية.
- معدلات Modulator مستقبلات الإستروجين الانتقائية:
 - هي مركبات غير ستيرويدية ترتبط مع مستقبلات الإستروجين مسببة تأثيرات إستروجينية أو مضادة للإستروجين في الأنسجة المستهدفة.
 - نذكر منها: التاموكسيفين Tamoxifen والرالوكسيفين Raloxifene.
 - كانت تعتبر هذه المركبات سابقاً مثبطات أو معاكسات لمستقبلات الإستروجين (ولاسيما الـ Tamoxifen)، ولكن تم فيما بعد ملاحظة وجود تأثيرات مختلفة على المستقبلات الاستروجينية (تأثيرات مثبطة ومقلدة بشكل جزئي) فتم الانتقال لتعبير المعدلات.

أصبحت استعمالات المركبات المشتقة الطبيعية كأدوية قليلة جداً بالمقارنة مع المركبات التركيبية الصناعية.

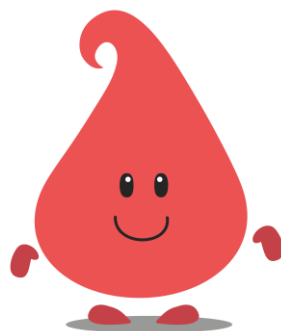
آلية تأثير الإستروجينات Mechanism Of Action

مستقبلات الهرمونات الجنسية (سلايدات):

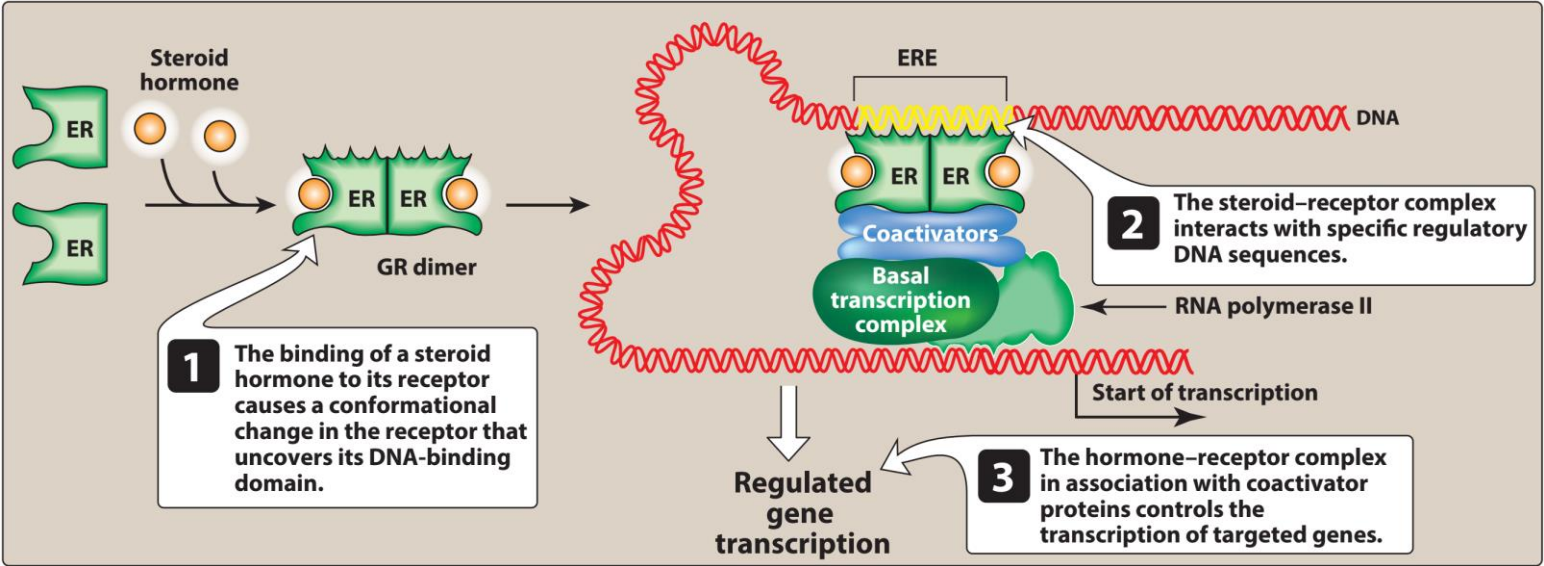
- تنتمي هذه المستقبلات إلى عائلة المستقبلات النووية التي تشتمل على الهرمونات الدرقية والفيتامين D.
- تم تمييز نوعين من مستقبلات الاستروجين (α, β)، وتختلف توائم المستقبل Isoforms من حيث البنية والتوضع الكروموزومي والتوزيع النسيجي.

آلية تأثير الإستروجينات:

- ✓ بعد **إنفكاك** الهرمونات الجنسية عن مقرات الارتباط على الألبومين أو الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي SHBG⁴، **تنتشر** هذه الهرمونات الجنسية عبر غشاء الخلية **وترتبط** بألفة عالية مع بروتينات المستقبل النووي (داخل خلوي) النوعية.
- ✓ يتفاعل معقد (استروجين - مستقبل) المفعّل مع الكروماتين النووي، ليحرّض بذلك تركيب RNA مرسل (mRNA) نوعي للهرمون.
- ✓ يُعدّ التصاق مستقبلين مرتبطين بالاستروجين مع الجينوم مطلوباً من أجل الاستجابة، وينتج عن هذا فيما بعد **تركيب بروتينات نوعية تتوسط عدداً من الوظائف الفيزيولوجية**.
- ✓ يمكن للهرمونات الستيرويدية أن تخلق أنواعاً مختلفة من RNA في أنسجة مستهدفة متنوعة، ولذلك تكون هذه الهرمونات **نوعية للمستقبل والنسيج**.
- ✓ لقد تم تحديد **سبل أخرى** تتطلب هذه الهرمونات وتؤدي لنتائج سريعة:
- ♣ تبين مثلاً أنّ مستقبلات الاستروجين في أغشية **الخلايا الوطائية** تقترن مع **البروتين (G)** وبذلك تكون آلية التأثير مختلفة حيث أنها تبتدئ شلال من المرسل الثانوي المسؤول عن التأثير الفارماكولوجي.
- ♣ **توسع الشرايين التاجية** بتوسط الإستروجين يحدث كنتيجة لزيادة **تشكل أكسيد الأزوت NO** والـ Prostacyclin (PGI₂) في الخلايا البطانية.



⁴ حتى تقوم هذه الهرمونات بعملها.



نلاحظ في هذه الصورة:

1. يؤدي ارتباط الهرمون الستيرويدي بمستقبله إلى تغير في شكل المستقبل عن طريق إظهار مكان الارتباط بالـ DNA.
2. يتفاعل معقد ستيروئيد-مستقبل مع مواقع تنظيم خاصة على الـ DNA.
3. يكون لمعقد ستيروئيد-مستقبل علاقة بروتينات منشطة تتحكم بانتساخ الجينات المستهدفة.



الاستعمالات السريرية للإستروجينات

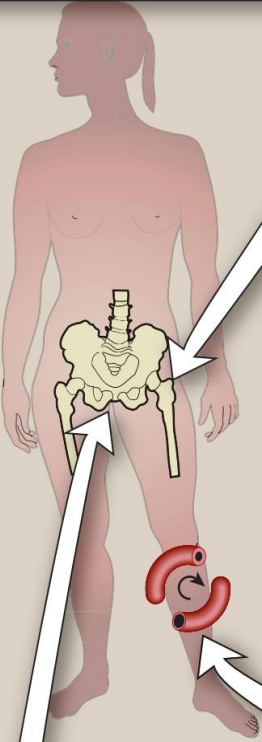
➤ أكثر الاستعمالات السريرية شيوعاً للإستروجينات هي:

- ❏ منع الحمل.
- ❏ المعالجة الهرمونية المغيضة (HRT) Hormone replacement therapy ولاسيما بعد سن اليأس.

يُنصح حالياً بأن تُعطى المعالجة الهرمونية المغيضة التي تستعمل لتخفيف أعراض ما بعد الإياس (أعراض وعائية حركية وضمور المهبل) بجرعات قليلة ولأقصر فترة ممكنة.

OSTEOPOROSIS

- Estrogen decreases the resorption of bone but has no effect on bone formation.
- Estrogen decreases the frequency of hip fracture. [Note: Dietary calcium and weight-bearing exercise also slow loss of bone.]
- Estrogen replacement is not the preferred therapy for prevention of osteoporosis.



VASOMOTOR

- Estrogen treatment reestablishes feedback on hypothalamic control of norepinephrine secretion, leading to decreased frequency of "hot flashes."

UROGENITAL TRACT

- Estrogen treatment reverses postmenopausal atrophy of the vulva, vagina, urethra, and trigone of the bladder.

❗ تستعمل الإستروجينات أيضاً على نحو كبير في المعالجة

المعيضة **قبل الإياس** عند المريضات المصابات **بعوز** هذا

الهرمون الناتج عن:

■ نقص تطور المبيضين.

■ الإياس المبكر.

■ الإياس المُحدث بالجراحة Surgical

.Menopause

❗ كانت تستعمل الإستروجينات سابقاً بشكل واسع في معالجة

تخلخل العظام أو الوقاية منه، لكن ينصح حالياً باستعمال

أدوية أخرى مثل الأليندرونات Alendronate كخط أول في

المعالجة حيث أنها تعتبر أفضل لامتلاكها تأثيرات جانبية

أقل من الإستروجينات.

المعالجة الهرمونية التالية للإياس:

👉 يُحتفظ بالمعالجة بالاستروجين عموماً للنساء في سن

الإياس الواتي يعانون من أعراض وعائية حركية (مثل

الهبات الساخنة) وضمور المهبل التالي للإياس.

👉 وتكون الطريقة مختلفة تبعاً **لوجود الرحم أو استئصاله**:

(1) تتضمن المعالجة عند النساء اللواتي **لم يخضعن**

لاستئصال الرحم، البروجستين مع الإستروجين، لأن

هذه المشاركة تنقص خطر **كارسينوما بطانة**

الرحم التي تترافق عادة مع المعالجة

بالإستروجين لوحده.

(2) في حال **استئصال الرحم**، يفضل استعمال

الإستروجين وحده، لأن البروجستينات قد تلغي

التأثيرات المفيدة للاستروجين على شحوم الدم.

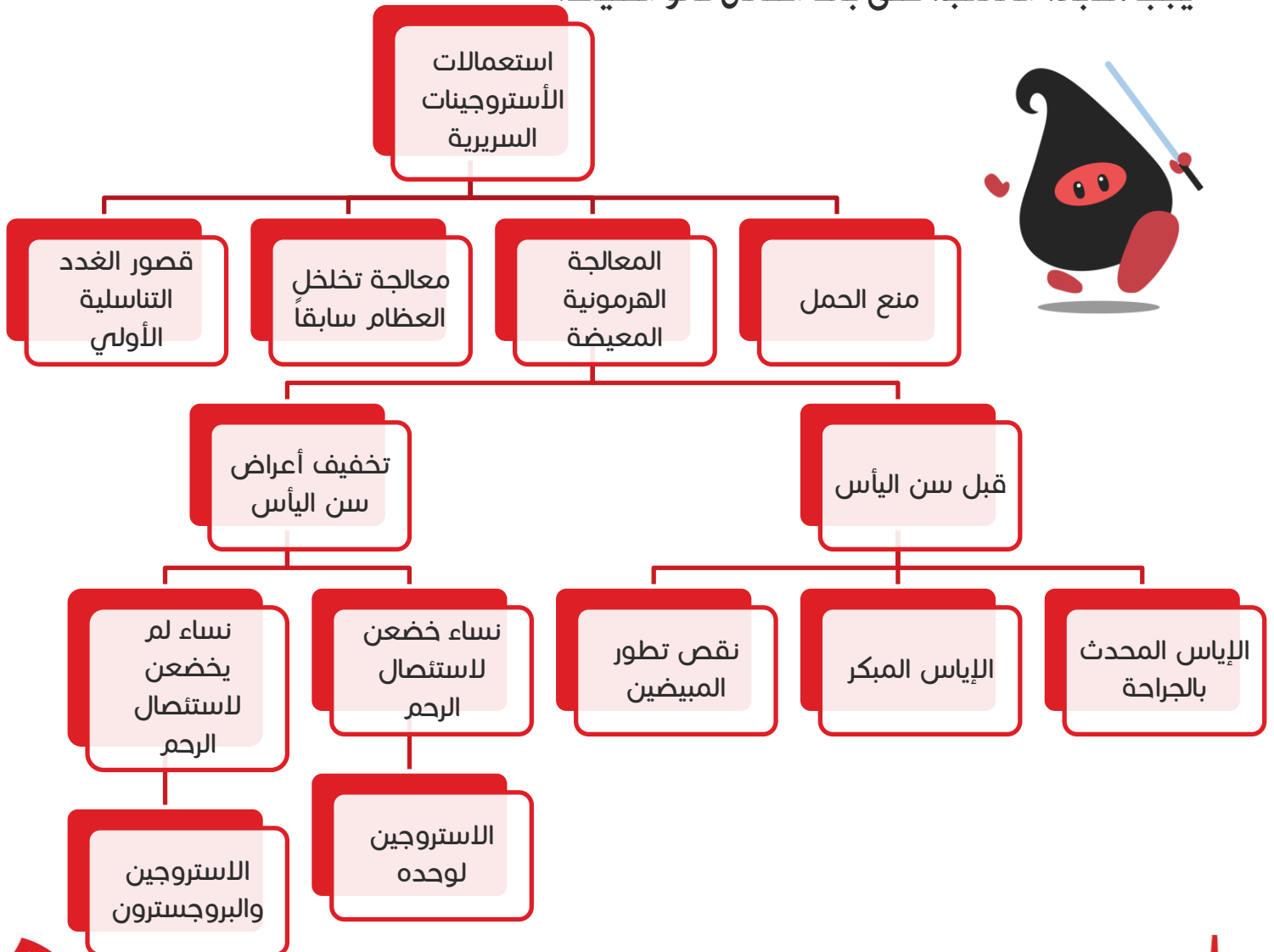
إن كمية الإستروجين المستعملة في المعالجة الهرمونية المغيضة أقل بكثير من تلك المستعملة في موانع الحمل الفموية لذلك تكون التأثيرات الجانبية في هذه الحالة (حالة الهرمونات المغيضة) أقل من تلك المشاهدة عند النساء اللواتي يتناولن الإستروجين لمنع الحمل.

إن إعطاء الـ Estradiol باللصاقات عبر الأدمة فعال أيضاً في معالجة الأعراض التالية للإياس. من استطببات المعالجة الهرمونية أيضاً قصور الغدد التناسلية الأولية..

قصور الغدد التناسلية الأولي Primary Hypogonadism:

تحاكي المعالجة بالإستروجين الدورة الطبيعية عند المرأة، وهي تشترك عادة مع البروجستينات. تستعمل كمعالجة بديلة لتنبية تطور الصفات الجنسية الثانوية عند الفتيات (11-13 سنة من العمر) المصابات بقصور غدد تناسلية Hypogonadism (كقصور مبيض أولي أو ثانوي).

يجب متابعة المعالجة حتى بعد اكتمال نمو الفتيات.



الحراك الدوائية للاستروجينات

7. الإستروجينات الطبيعية:

- تتمتع هذه العوامل ومشتقاتها المؤسّرة أو المقترنة بسهولة من السبيل المعدي المعوي⁵، والجلد والأغشية المخاطية.
- يمكن أن تعطى عبر الأدمة.
- يتوزع الإستروجين بسرعة عند إعطائه حقناً عضلياً.
- يُستقلب الـ Estradiol بسرعة عند إعطائه فمويّاً بالأنزيمات الكبدية (توافر حيوي منخفض).
- يتوافر الآن مستحضر من الميكرونيزايد إستراديول Micronized Estradiol وهو عبارة عن مسحوق يتميز بتوافر حيوي أفضل من الإستروجين.

2. مشابهاة الإستروجين التركيبية:

- تتمتع هذه المركبات (مثل الإيتينيل إستراديول Ethinyl Estradiol والميسترانول Mestranol) على نحو جيد بعد إعطائها الفموي أو عبر الجلد أو الأغشية المخاطية.
- يتحول الـ Mestranol (وهو عبارة عن طليعة) بسرعة إلى Ethinyl Estradiol الذي يُستقلب ببطء، أكثر من الإستروجينات الطبيعية في الكبد والأنسجة المحيطية.
- تكون هذه المشابهاة ذوابة بالدهن وبالتالي تخزن هذه المشابهاة في النسيج الشحمي وتحرر ببطء، مما يؤدي لامتلاك الإستروجينات التركيبية مدة تأثير أطول وفعالية أعلى مقارنةً مع الإستروجينات الطبيعية.

استقلاب الإستروجينات

- تنتقل الاستروجينات في الدم مرتبطةً بالألبومين أو الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي.
- إنَّ التوافر الحيوي للإستروجينات التي تؤخذ فمويّاً منخفض نتيجة الاستقلاب بالمرور الكبدي الأولي، لذلك يمكن تحسين التوافر الحيوي عن طريق إعطاء الدواء على شكل لصاقات عبر الأدمة أو داخل المهبل أو حقناً.

⁵ ولكن كما ذكرنا تكمن المشكلة بالاستقلاب الكبدي الأولي الكبير لها.

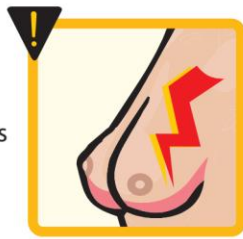
➤ تُستقلب في الكبد وتُطرح في الصفراء حيث يُعاد امتصاصها عبر الدوران المعوي الصفراوي
وتُطرح المنتجات العاطلة في البول.

➤ تزداد مستويات الإستروجين البلاسمية في حال وجود أذية كبدية (لأن استقلاب الإستروجين كبدى)، وتسبب:

- التأنيث Feminization عند الذكور.
- علامات فرط الإستروجين عند الإناث.

التأثيرات الجانبية للإستروجينات

- يُعدّ الغثيان وألم الثدي من التأثيرات الجانبية الشائعة للمعالجة بالإستروجين.
- يمكن حدوث نزف رحمى بعد الإياس.
- تزيد المعالجة بالإستروجين خطر:
 - الحوادث الخثرية الصمية.
 - احتشاء عضلة القلب.
 - سرطان الثدي وباطن الرحم.
- يعد الدي إيتيل ستيلبيسترول Diethylstilbesterol (مركب صناعي غير ستيروئيدى) متورطاً في إمكانية التسبب بسرطان عنق الرحم أو سرطان المهبل عند البنات المولودات لنساء أخذن هذا الدواء أثناء الحمل.



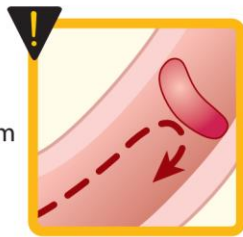
Breast tenderness



Nausea



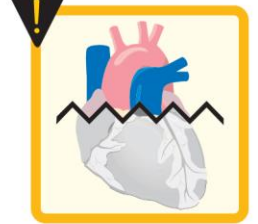
Hypertension



Thromboembolism



Peripheral edema



Myocardial infarction

توضح هذه الصورة التأثيرات الجانبية
لاستعمال الإستروجينات..

ننتقل الآن للحديث عن نوع آخر من المركبات التي ترتبط بالمستقبلات الإستروجينية..

معدلات مستقبلات الإستروجين الانتقائية (SERMs) Selective Estrogen Receptor Modulator

- تُعدّ معدلات Modulators مستقبلات الإستروجين الانتقائية (SERMs) صنفاً جديداً من المركبات المرتبطة بالإستروجين.
- كما ذكرنا سابقاً، صُنّفت العديد من هذه العوامل في الماضي كمضادات للإستروجين، ولكن يحتفظ حالياً بمصطلح SERMs للمركبات التي تتداخل مع مستقبلات الإستروجين ولكنها تمتلك تأثيرات مختلفة على الأنسجة المختلفة، فهي تمتلك فعلاً انتقائياً مقلداً أو معاكساً حسب النسيج المستهدف.
- مثال: يعد التاموكسيفين Tamoxifen معاكساً للإستروجين في نسيج سرطان الثدي ولكن يمكن أن يسبب فرط تنسج بطانة رحم بفعله كمقلد جزئي في الرحم.
- ثمة أدوية أخرى معدلة لمستقبلات الإستروجين الانتقائية مثل توريمفين Toremifene والرالوكسيفين Raloxifene وكلوميفين Clomiphene.

التاموكسيفين Tamoxifen

- يُعدّ التاموكسيفين Tamoxifen أول مركبات الـ SERMs.
- يتنافس الـ Tamoxifen مع الهرمون الطبيعي (الإستروجين) على الارتباط بمستقبلات الإستروجين في نسيج الثدي.
- لذلك يُستعمل كمعالجة ملطّفة في سرطان الثدي النقيلي Metastatic عند النساء بعد اليأس.
- يمكن أن يستعمل أيضاً كعلاج مساعد بعد المعالجة الجراحية أو الشعاعية أو لإنقاص خطر سرطان الثدي عند ذوي الخطورة العالية.

يتنبّه نمو الثدي الطبيعي بالإستروجينات لذلك ليس من المستغرب أن تتراجع بعض أورام الثدي بعد المعالجة بالـ Tamoxifen.

○ التأثيرات الجانبية:

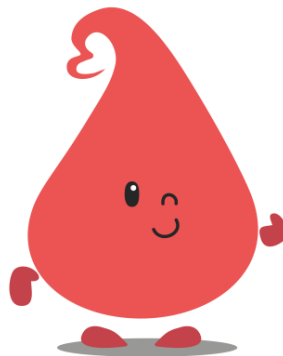
- الهبات الساخنة.
- غثيان وإقياء.
- عدم انتظام الحيض.
- نزف مهبلي.

- بيّنت الدّراسات إمكانية حدوث فرط تنسج وخباثات في باطن الرحم نتيجة الفعالية الاستروجينية عند النساء اللواتي يداومن على الـ Tamoxifen مما حدّ من مدة المعالجة بهذا الدواء.

إذاً يقوم الـ Tamoxifen بالمساعدة في معالجة سرطان الثدي ولكن قد يكون هناك إمكانية لحدوث خباثة في باطن الرحم.

الرالوكسيفين Raloxifene

- يُعدّ الـ Raloxifene من الجيل الثاني لـ SERMs ذي العلاقة مع الـ Tamoxifen.
- يعتمد استعماله السريري على قدرته على إنقاص الارتشاف العظمي والتحول العظمي الإجمالي، وهو يزيد الكثافة العظمية وينقص كسور الفقرات.
- يختلف الـ Raloxifene عن الاستروجين و الـ Tamoxifen، بأنه يمتلك تأثيراً قليلاً أو عديم التأثير على البطانة الرحمية وبذلك فهو لا يؤهب لسرطان الرحم.
- يخفض الرالوكسيفين Raloxifene الكوليسترول الكلي والـ LDLc في المصل، ولكنه لا يؤثر على الـ HDLc أو الشحوم الثلاثية.
- لم تظهر الدراسات وجود نقص ملحوظ في الحوادث الإكليلية باستعمال الـ Raloxifene.
- وبالتالي فهو يُستعمل حالياً فقط لمعالجة تخلخل العظم (أو الوقاية منه) عند النساء بعد اليأس.
- يُنقص الـ Raloxifene معدل وقوع سرطان الثدي عند النساء بعد اليأس.



الحرائك الدوائية:

- يُمتص الدواء بسهولة في **الأنبوب الهضمي** ويتحول بسرعة للاقتران بالغلوكورونيد عبر الاستقلاب بالمرور الكبدي الأولي.
- يرتبط أكثر من 95٪ منه ببروتينات البلازما.
- يخضع الدواء الأصلي ومستقلباته المقترنة للدورة المعوية الكبدية.

التأثيرات الجانبية:

- يجب استعماله بحذر عند المرضى الذين يتناولون الوارفارين Warfarin فهو يُنقص من فعالية الوارفارين وبالتالي ينقص الزمن اللازم للتخثر أي زمن البروترومبين (PT ↓).
- يزيد الـ Raloxifene (كالاستروجينات والتاموكسيفين) خطر الخثار الوريدي العميق، والصمة الرئوية والخثار الوريدي الشبكي في العين.
- يجب **اجتنابه عند النساء الحوامل** أو من المحتمل حدوث حمل لديهن، بالإضافة إلى النساء اللواتي لديهن تاريخ سابق أو حاصر من الإصابة بالحوادث الخثرية الصمية الوريدية.
- ينقص امتصاص الـ Raloxifene بنسبة 60٪ عند مشاركته مع الكوليستيرامين.

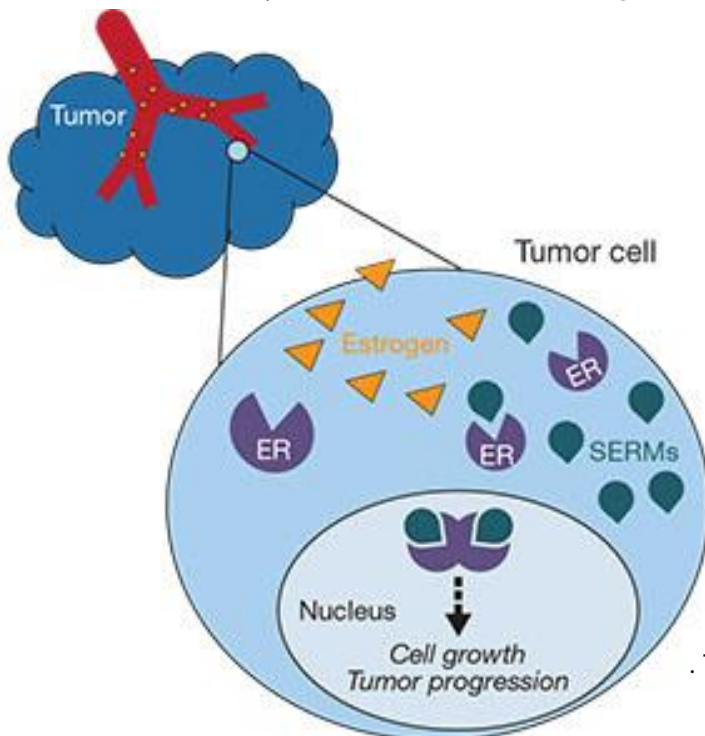
التوريميفين Toremifene

- هو مركب جديد نسبياً من SERMs ذو خصائص وتأثيرات جانبية مشابهة لـ Tamoxifen.
- لا توجد معطيات كافية حول خطر حدوث فرط تصنع أو سرطان بطانة الرحم عند استعمال الـ Toremifene⁶.

- يقتصر استعماله على **سرطان الثدي**

النقيلي Metastatic Breast Cancer

عند النساء بعد اليأس.

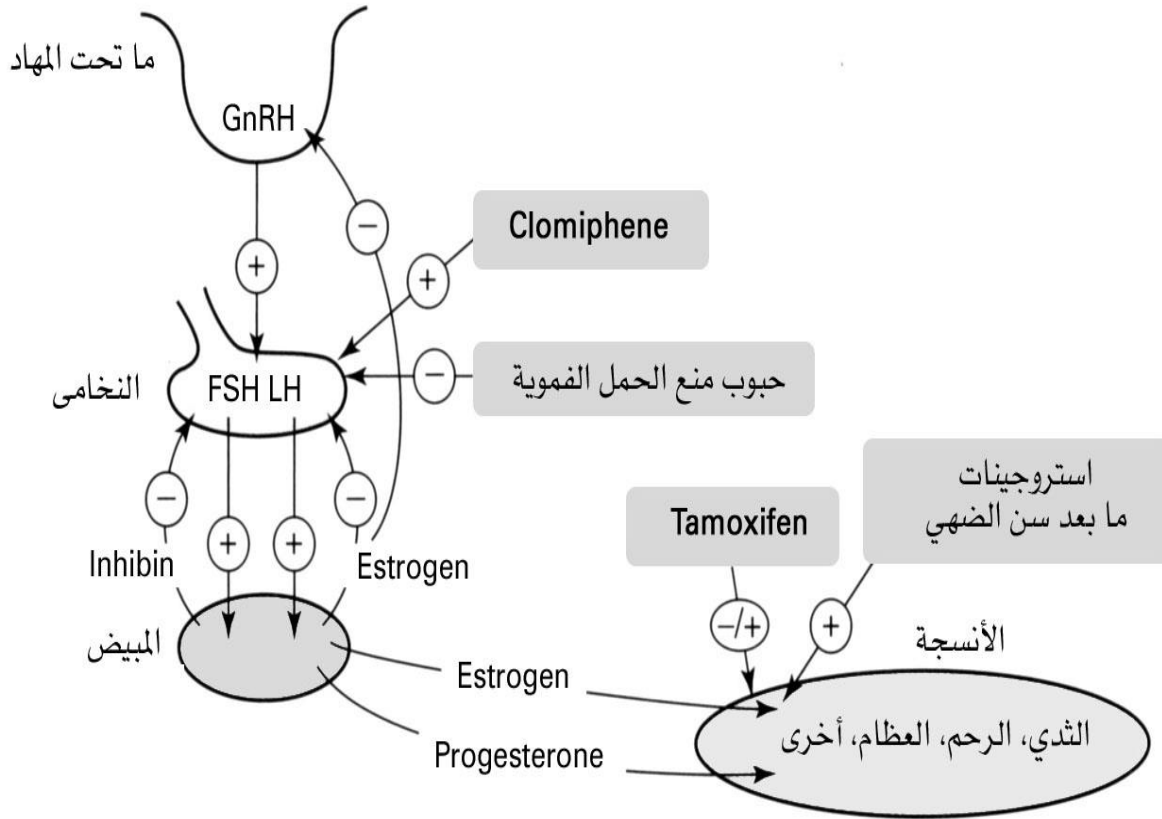


صورة توضح آلية تأثير الـ SERMs في معالجة سرطان الثدي

⁶ لا يوجد نفي تام لحدوث السرطان ولكن الخطر أقل من الـ Tamoxifen.

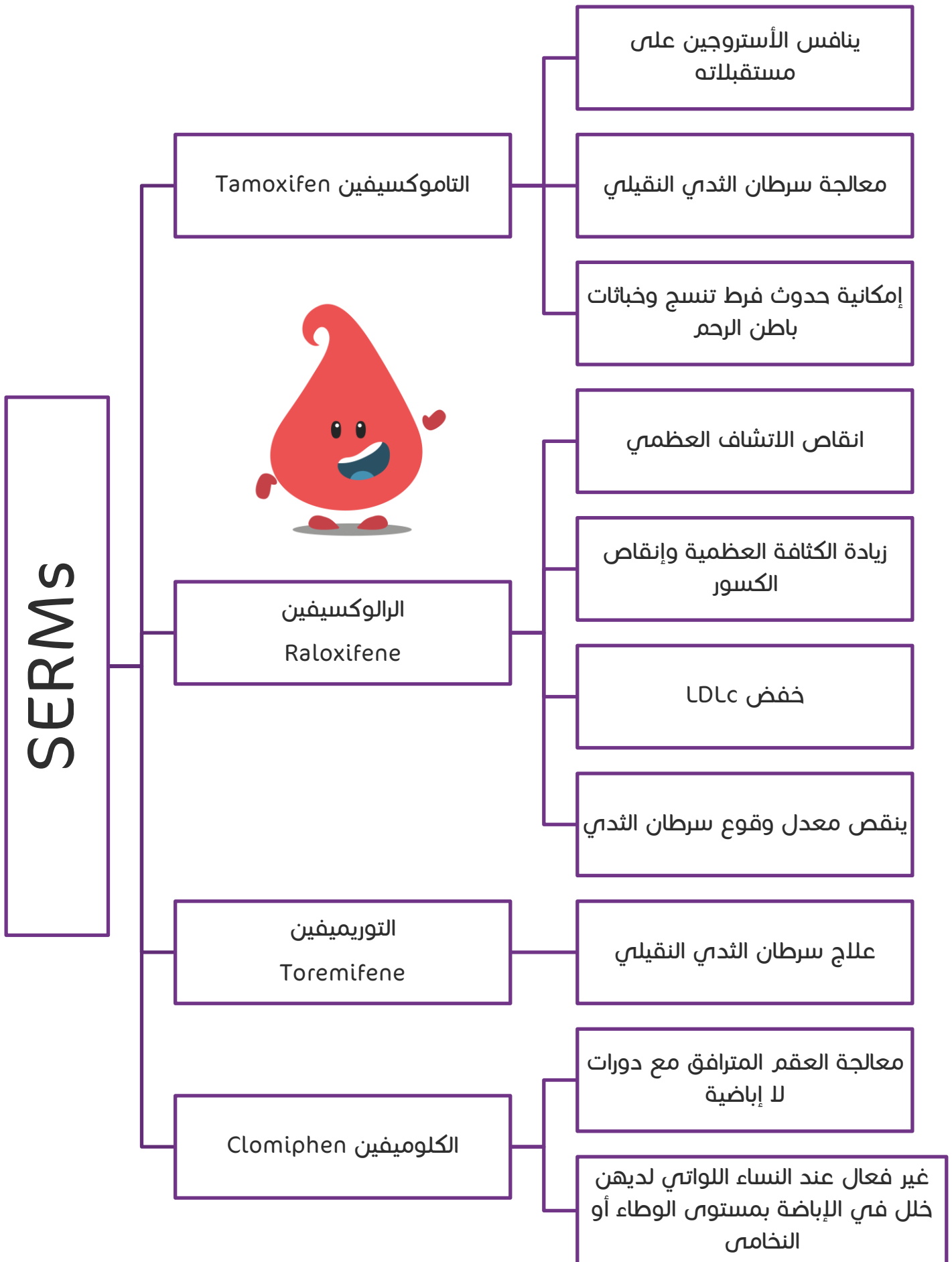
الكلوميفين Clomiphene

- يعمل الكلومافين كمقلد جزئي للاستروجين ويتداخل بالارتجاع السلبي Negative Feedback للاستروجينات على الوطاء أو على مستوى النخامى.
- يزيد الكلوميفين Clomiphene إفراز الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية GnRH وموجهات الغدد التناسلية Gonadotropins (FSH و LH)، مؤدياً بذلك إلى تنبيه الإباضة.
- استعمل الدواء بنجاح لمعالجة العقم المترافق مع دورات لا إباضية، ولكنه غير فعال عند النساء اللواتي لديهن خلل وظيفي في الإباضة نتيجة قصور النخامى أو المبيض.
- ترتبط التأثيرات الجانبية بالجرعة وتتضمن: الصداع، الغثيان، هبات وعائية حركية، اضطرابات في الرؤية، ضخامة مبيضية.



نلاحظ في هذه الصورة أماكن تأثير هرمونات المبيض ومشابهاتها، حيث يقوم الوطاء بإنتاج GnRH مما يؤدي إلى تنبيه إفراز FSH و LH من النخامى اللذان يقومان بتنظيم إفراز الهرمونات الجنسية (ويكون التثبيط عن طريق التلقيم الراجع السلبي).

يمكن معاكسة الإستروجينات على مستوى مستقبلاتها بالTamoxifen (كما ذكرنا هو معاكس أو مقلد جزئي حسب النسيج المستهدف). كما يكون لـ Clomiphene دور بتنبيه الإباضة لأنه يعمل على زيادة إنتاج FSH و LH.



ننتقل الآن للحديث عن النوع الثاني من الهرمونات الجنسية وهي البروجستينات..

البروجستينات Progestin

❖ يُنتج البروجستيرون Progesterone (وهو البروجستين الطبيعي) كاستجابة للهرمون الملوتن LH عند كل من الإناث.

❖ حيث يتم إفراز البروجستيرون من:

- الإناث: الجسم الأصفر لاسيما خلال النصف الثاني من الدورة الطمثية، ومن المشيمة.
- الذكور: بإفرازه من الخصيتين من قبل خلايا لايدغ.

❖ يُصطنع ال Progesterone أيضاً في قشر الكظر عند كلا الجنسين.

❖ يعزز ال Progesterone عند الإناث تطور بطانة الرحم التي تتكيف للتعشيش وتشكل جنين جديد.

❖ تثبّط المستويات العالية من ال Progesterone المطلقة خلال النصف الثاني من الدورة

الطمثية (الطور الملوتن) إنتاج موجهة الغدد التناسلية وبالتالي تثبط الإباضة.

❖ يستمر إفراز ال Progesterone عند حدوث الحمل محافظاً بذلك على البطانة الرحمية

بحالة فضلى لاستمرار الحمل وإنقاص التقلصات الرحمية.

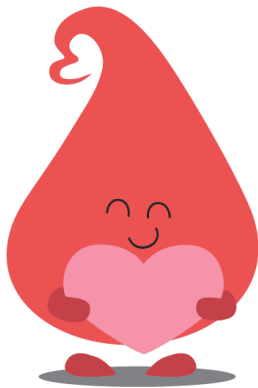
❖ أما إذا لم يحدث الحمل، يتوقف إطلاق ال Progesterone من الجسم الأصفر⁷ بشكل مفاجئ

ينبه هذا الانخفاض في مستوى ال Progesterone بدء الحيض.

❖ تمارس البروجستينات فعلها بطريقة مشابهة للهرمونات الستيرويدية الأخرى⁸.

❖ تسبب البروجستينات مايلي (سلايدات):

- زيادة الغليكوجين الكبدي (من المحتمل أن يتم ذلك عبر آلية بتوسط الأنسولين).
- إنقاص عود امتصاص الصوديوم في الكلية نتيجة تنافسه مع الألدوستيرون على مستقبله القشري المعدني.
- زيادة حرارة الجسم بآلية غير معروفة.
- إنقاص بعض الحموض الأمينية البلاسمية.
- زيادة إطراح الآزوت في البول.



7 بسبب ضموره.

8 تقوم بالارتباط مع المستقبلات داخل خلوية مؤديةً إلى تشكيل معقد هرمون-مستقبل الذي يدخل إلى النواة ليعدّل اصطناع البروتينات بالشكل المناسب.

الاستعمالات السريرية للبروجستينات

تشمل الاستعمالات السريرية الرئيسية للبروجستينات:

- تصحيح العوز الهرموني.
- منع الحمل، حيث تستعمل عموماً مع الاستروجينات، إما مشاركةً أو بطريقة متتالية.
- ضبط النزف الرحمي الناجم عن الخلل الوظيفي.
- معالجة عسرات الطمث.
- التدبير العلاجي لانتباز بطانة الرحم⁹.

- النزف الرحمي الناجم عن الخلل الوظيفي أو النزف اللاطمثي: هو نزف الرحم الغير منتظم الذي يحدث بشكل أساسي نتيجة خلل توازن الهرمونات الجنسية وقد يحدث أحياناً نتيجة بعض الحالات المرضية. (شرح خارجي)
- عسر الطمث: ألم دوري يحدث أسفل البطن من وقت ابتداء الدورة الطمثية أو قبلها مباشرةً وينتهي بعد توقف الطمث. (شرح خارجي)

لا يُستعمل الـ Progesterone نفسه على نحو واسع في المعالجة بسبب استقلابه السريع الذي ينتج عنه توافر حيوي منخفض.

تتميز البروجستينات التركيبية المستعملة في منع الحمل بأنها أكثر ثباتاً في الاستقلاب الكبدي بالمرور الأولي¹⁰، الأمر الذي يسمح بإنقاص الجرعات بالإعطاء الفموي.

تتضمن البروجستينات التركيبية: Norethindrone Acetate, Norethindrone,

Norgestrel, Levonorgestrel, Desogestrel, Norgestimate, Drospirenone

تتميز معظم البروجستينات التركيبية المستعملة لمنع الحمل (كالنورجيستريل Norgestrel

ليفونورجيستريل levonorgestrel، نورتيندرون أسيتات Norethindrone Acetate،

نورتيندرون Norethindrone) بأنها مشتقة من 19 نورتستستيرون 19 Nortestosterone،

وبالتالي فهي تمتلك بعض الفعالية الأندروجينية بسبب بنيتها المشابهة لـ

Testosterone¹¹.

⁹ وجود أنسجة من بطانة الرحم متواجدة خارج الرحم (في أجزاء مختلفة من الجسم) على المبيض أو الأعضاء المتواجدة في الحوض (خارجي).

¹⁰ وبالتالي توافرها الحيوي أعلى من البروجستينات الطبيعية.

¹¹ وبالتالي يوجد لها تأثيرات جانبية يجب الانتباه لها.

يتم إعطاء الميڤروكسي بروجسترون أسيتات Medroxyprogesterone Acetate (وهو مانع حمل) حقناً تحت الجلد أو حقن عضلي مما يؤدي لاستمرار تأثيره لعدة أشهر لذلك يعتبر هذا الدواء **كمانع حمل مديد**، أما الشكل الفموي منه فهو يعتبر أحد مكونات المعالجة المعیضة بعد الإبایس.

الحرائك الدوائية للبروجستينات

- يُمتص الميكرونيايزيد بروجسترون ¹²Micronized Progesterone بسرعة بعد إعطائه الفموي، وهو ذو عمر نصفي قصير.
- **يُستقلب غالباً بشكل كامل في الكبد**، ويُطرح مستقلبه المقترن بالغلوکورونيد (pregnanediol glucoronide) بصورة رئيسية عن طريق الكلية.

إذاً البروجسترون يُستقلب في الكبد ويُطرح عن طريق الكلية.

- تستقلب البروجستينات **التركيبية** بسرعة أقل.
- كما ذكرنا سابقاً، يُعطى الـ Medroxyprogesterone Acetate حقناً عضلياً أو تحت الجلد، وهو يتميز بمدة تأثير طويلة (حوالي ثلاثة أشهر).
- **يستمر فعل البروجستينات الأخرى 1-3 أيام.**

التأثيرات الجانبية للبروجستينات

- تتضمن **التأثيرات الجانبية** الرئيسية الناجمة عن استعمال البروجستينات: الصداع، الاكتئاب، زيادة الوزن، نقص الرغبة الجنسية Libido.
- يمكن للبروجستينات الشبيهة بالأندروجين (مشتقات 19 Nortestosterone) أن تزيد نسبة LDLc / HDLc كما تسبب العد Acne (حب الشباب) والشعرانية Hirsutism .
- يفضل استعمال البروجستينات التي **تمتلك فعالية أندروجينية أقل** مثل (نورجستيمات Norgestimate، دروسبيرينون Drospirenone) خصوصاً عند النساء المصابات بالعد لأن الحالة ستزداد إذا قمنا بإعطاء المركبات المشتقة من 19 Nortestosterone.
- استعمال الـ Medroxyprogesterone Acetate حقناً يمكن أن يترافق مع **زيادة خطر حدوث تخلخل العظام**، الأمر الذي دفع إلى إنقاص مدة استعماله كمانع حمل.

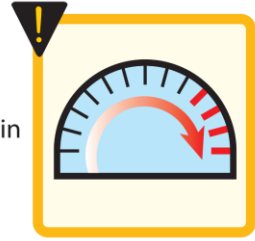
¹² وهو مركب على شكل مسحوق، يمتلك نصف عمر حيوي أطول مقارنة بالبروجسترون الطبيعي.

أهم التأثيرات الجانبية
للبروجستينات.

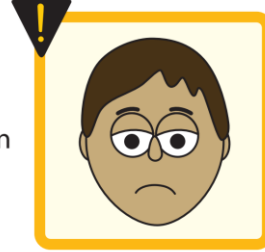
Headache



Weight gain



Depression



Changes
in libido



مضادات البروجستين Anti-progestin

- الميفيبريستون Mifepristone (المعروف أيضاً بـ RU 486) هو معاكس للبروجستين ذو فعالية مقلدة جزئياً (تأثير نوعي)، وهو يمتلك أيضاً فعالية قوية مضادة للستيروئيدات القشرية السكرية (تأثير غير نوعي).
- إعطاء هذا الدواء في فترة مبكرة من الحمل، يسبب الإجهاض في معظم الحالات (>90%) نتيجة التداخل مع البروجسترون وتناقص الـ HCG (الهرمون الموجه للغدد التناسلية المشيمائية البشري)¹³.
- تتضمن التأثيرات الجانبية الرئيسية: نزيف رحمي، إجهاض غير تام (أي يبقى جزء من الجنين ولا يتم التخلص منه نهائياً).
- للتخلص من هذه المشكلة يتم إعطاء الميزوبروستول¹⁴ (PGE1) Misoprostol فمويّاً أو داخل المهبل بعد جرعة فموية واحدة من الـ Mifepristone، مما يؤدي لإنهاء الحمل.
- يمكن أن يستعمل الـ Mifepristone أيضاً كممانع للحمل حيث يتم إعطاؤه مرة واحدة شهرياً خلال منتصف الطور الملوتن من الدورة، عندما يكون البروجسترون مرتفعاً بشكل طبيعي.

¹³ الضروري لاستمرار وتثبيت الحمل.

¹⁴ مقلد للبروستاغلاندين E2 على مستوى المستقبلات E1، وهو يعمل على تحريض تقلصات الرحم.

موانع الحمل الفموية Oral Contraceptives

❖ تتوافر العديد من الأدوية التي تُنقص الخصوبة بآليات متعددة مثل:

- منع الإباضة Ovulation.
- خلل تكوّن الأعراس Gametogenesis، أو نضج العُرسيات Gamete Maturation.
- التداخل مع الحمل.

❖ يُعد التداخل بالإباضة هو التداخل الدوائي الأكثر شيوعاً لمنع الحمل.

❖ الأصناف الرئيسية لموانع الحمل الفموية:

- الحبوب المشتركة Combination Oral Contraception.
- حبوب البروجستين Progestin-Only Pill.
- منع الحمل بعد الجماع Postictal Contraception.

❖ يمكن استعمال الزّرات (الغرسات) البروجستينية Progestin Implants.

وسنشرح كل واحدة منها بالتفصيل^^

حبوب منع الحمل المشتركة

Combination Oral Contraception

تُعدّ المنتجات الحاوية على الأستروجين والبروجسترون النمط الأكثر شيوعاً لحبوب منع الحمل الفموية.

نميز لها نوعان:

1. الحبوب المشتركة وحيدة الطور Monophasic:

- تحتوي على جرعة ثابتة من الأستروجين والبروجستين.
- تُعطى على مدى (21) يوماً.

2. الحبوب المشتركة ثلاثية الطور Tri-Phasic:

- تحاول محاكاة (تقليد) الدورة الطبيعية عند الأنثى.
- حيث تحتوي على جرعة منخفضة ثابتة من الأستروجين، مع جرعة متزايدة من البروجستين تُعطى على ثلاث فترات متتالية (7 أيام لكل منها)، أي لمدة (21) يوماً.

كلا الطريقتين يتم أخذ الحبوب لمدة 21 يوماً، وكلا الطريقتين يليها 7 أيام من الدواء الغفل Placebo (خالٍ من الهرمون) لتحريض الطمث.

✚ إن **الإستروجينات** الشائعة الموجودة في حبوب منع الحمل المشتركة هي:

(a) الإيثينيل إستراديول Ethinyl Estradiol.

(b) الميسترانول Mestranol.

✚ **البروجستين** المرجح في هذه المستحضرات هو: النورايتندرون Norethindrone .¹⁵

✚ تكون هذه المستحضرات ذات فعالية عالية في منع الحمل.

الاستروجينات
المستخدمة

- الإيثينيل إستراديول Ethinyl Estradiol
- الميسترانول Mestranol

البروجستينات
المستخدمة

- النورايتندرون Norethindrone

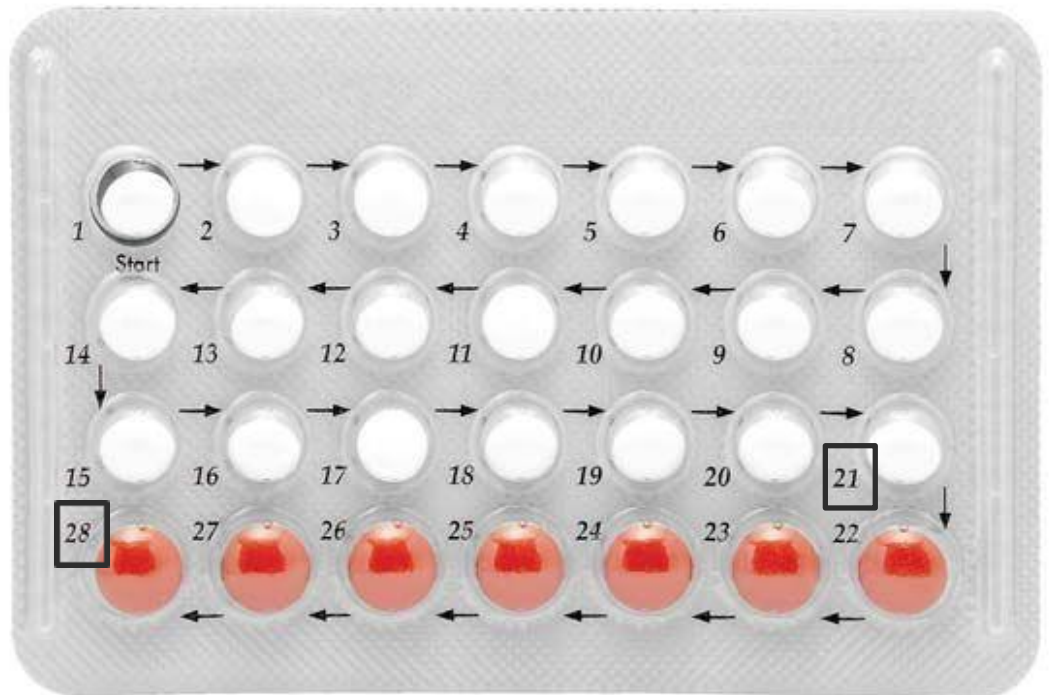
✚ يوجد حالياً نوع من الحبوب المشتركة يدعى **مانع الحمل الفموي الفصلي**.

الحبوب المشتركة ثلاثية
الطور...

لاحظ ما يلي:

تعطى الحبوب بالأبيض
(أول ثلاث صفوف من
الحبوب) على ثلاث
فترات كل منها 7 أيام
أي 21 يوم..

تعطى الحبوب بالأحمر
(آخر صف من الحبوب)
لمدة 7 أيام، وهو الدواء
الغفل.



¹⁵ لأن تأثيراته الأندروجينية قليلة بشكل عام.

موانع الحمل الفموي الفصلي Seasonal Contraceptives

✓ وهو يُنقص التّزف الطمثي إلى أربع مرات في السنة.

✓ يحتوي هذا الدواء على:

○ (84) حبة تحتوي على الإيتنيل إستراديول Ethinyl Estradiol (30µg) والليفونورجستريل Levonorgestrel (150µg).

○ (7) حبات بيضاء تحتوي فقط على الإيتنيل إستراديول Ethinyl Estradiol (10µg)، لمدة (7) أيام حيث تعتبر هذه المرحلة بمثابة الدواء الغفل.

✓ تعطى هذه الحبة يومياً بنفس الموعد لمدة (91) يوماً.

حبوب البروجستين المانعة للحمل

Progestin-Only Pills

✚ تؤخذ المنتجات الحاوية على البروجستين فقط (عادةً النورأيتندرون Norethindrone أو النورجيستريل Norgestrel) يومياً.

✚ وهي تدعى الحبة الصغيرة (Mini-Pill).

✚ تحتوي الحبوب البروجستينية على جرعة منخفضة من الدواء، وهي أقل فعالية من الحبوب المشتركة.

✚ قد تسبب عدم انتظام في الدورة الطمثية بشكل أكبر من الحبوب المشتركة.

✚ تمتلك حبوب البروجستين قبولاً محدوداً من المريضات، بسبب القلق حول زيادة احتمال حدوث الحمل وازدياد حدوث عدم انتظام الحيض.

يمكن استعمال حبوب البروجستين عند النساء:

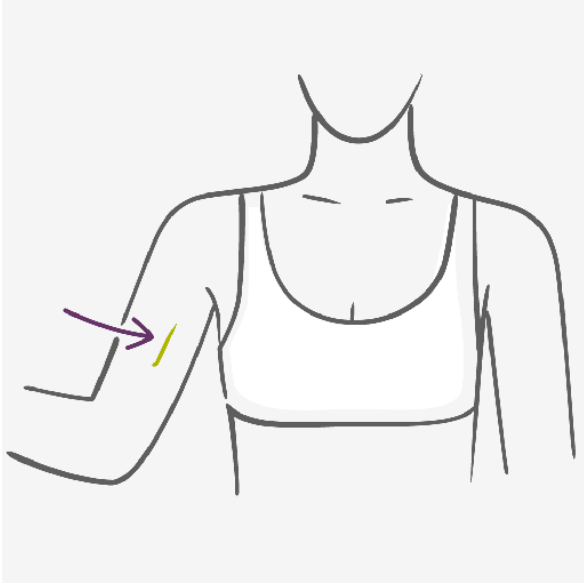
1. المرضعات (حيث لا يؤثر البروجستين على إنتاج الحليب).
2. النساء اللواتي لا يتحملن الاستروجين.
3. المدخنات.



الزّرات (الغرسات) البروجستينية المانعة للحمل

Progestin Implants

تحتوي المَحافظ ¹⁶(الكبسولات Capsules) تحت الجلد على الليفونورجستريل Levonorgestrel.



- تمتلك **فعلاً مديداً** كمانع للحمل (3-5 سنوات).
- توضع هذه الكبسولات **تحت الجلد أعلى الذراع**.
- تعدّ الزرعة **أرخص** من حبوب منع الحمل الفموية.
- وهي **أكثر فعالية** منها.
- تتضمن **التأثيرات الجانبية** الرئيسية للزرات:
 - نزف طمثي غير منتظم.
 - الصداع.

منع الحمل بعد الجماع

Post-Ictal Contraception

- يُمكن منع الحمل عن طريق استعمال **الإستروجين**.
- تكون هذه الوسائل فعّالة حتى مرور **72 ساعة** بعد الجماع، وبعد هذه المدة لا يوجد لها أي فعالية.
- مثلاً:**
 - A. الميسترانول Mestranol أو الإيتنيل إستراديول Ethinyl Estradiol خلال 72 ساعة من الجماع، حيث يُعطى مرتان يومياً لمدة خمسة أيام (تدعى **الحبة بعد صباح الجماع** The Morning-After Pill).
 - B. على نحو بديل، يمكن إعطاء الإيتنيل إستراديول Ethinyl Estradiol مع النورجستريل Norgestrel خلال 72 ساعة من الجماع، يليها جرعتان بعد 12 ساعة لاحقة.
 - C. يمكن أيضاً استعمال جرعة وحيدة من الميفيبريستون Mifepristone.

¹⁶ لصاقات تحت الجلد.

موانع الحمل الفموية

حبوب منع الحمل المشتركة

وحيدة الطور

جرعة ثابتة من الاستروجين والبروجسترون

21 يوم + 7 أيام دواء غفل

جرعات منخفضة من الاستروجين وكميات متزايدة من البروجسترون

ثلاث فترات في كل فترة 7 أيام

7 أيام دواء غفل

84 يوم للإيتنيل إستراديول والليفونورجستريل

7 أيام الإيتنيل إستراديول

ثلاثية الطور

مانع الحمل الفموي الفصلي

تدعى بالحبة الصغيرة

أقل فعالية من الحبوب المشتركة

الاستخدامات

المرضعات

المدخنات

النساء الواتي يتحسسن للاستروجين

منع الحمل بعد الجماع

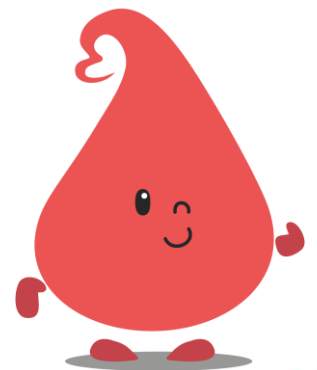
استعمال الاستروجين

زروعات تحت الجلد (الليفونوجستريل)

الغرسات البروجستينية

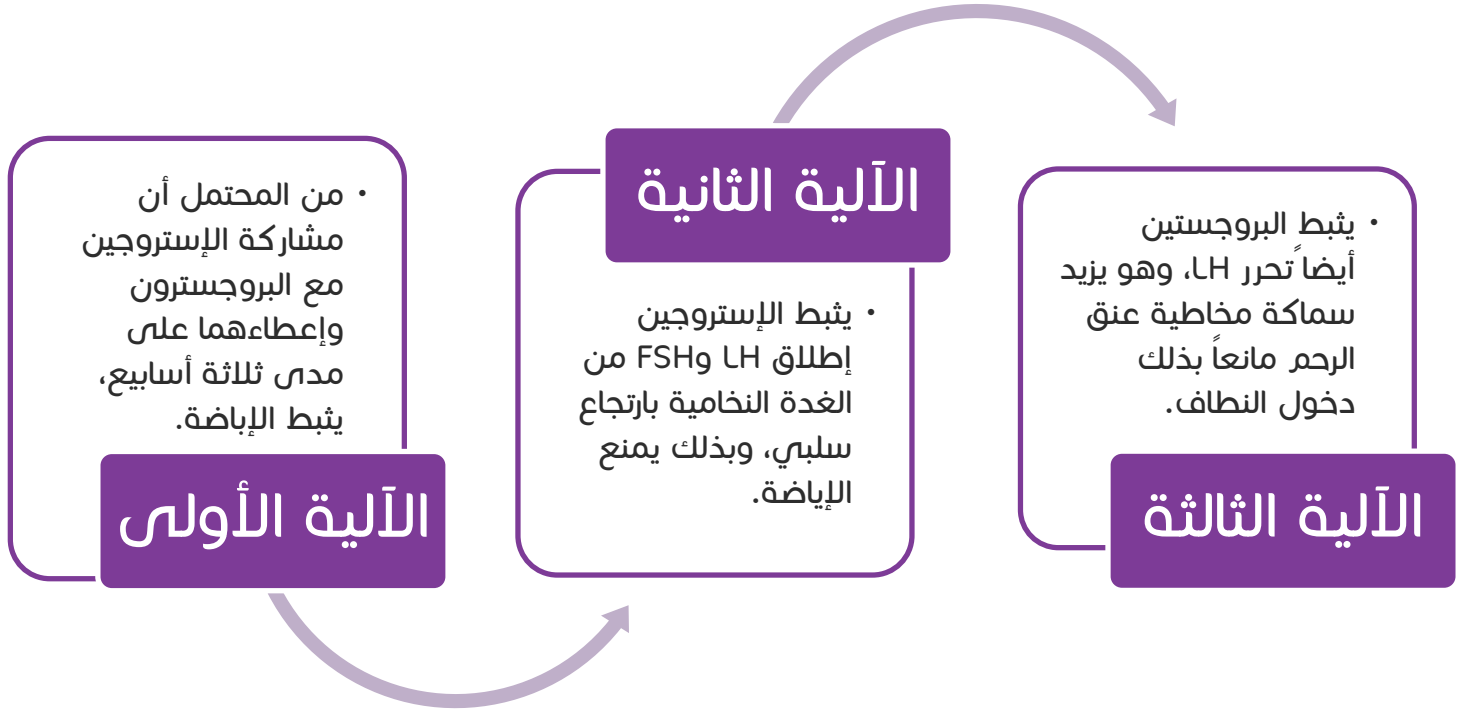
أرخص وأكثر فعالية

قد تسبب النزف والصداع



آلية تأثير موانع الحمل الفموية والقابلة للزرع

- ♣ إن آلية فعل موانع الحمل هذه ليست مفهومة على نحو تام.
- ♣ وهناك ثلاث آليات محتملة لحدوث التأثير:



التأثيرات الجانبية لموانع الحمل

- ▽ يعتقد أن غالبية التأثيرات الجانبية تنجم عن مركب الاستروجين، ولكن التأثيرات القلبية الوعائية تعكس فعل كل من الاستروجين والبروجستين.
- ▽ معدل وقوع التأثيرات الجانبية بموانع الحمل الفموية منخفض نسبياً.
- ▽ يتعلق بنوع المركبات أو المشاركات المستعملة.

1. التأثيرات الجانبية الرئيسية (الشائعة):

- امتلاء الثدي.
- اكتئاب.
- احتباس سوائل.
- صداع.
- غثيان وإقياء.



2. التأثيرات القلبية الوعائية:

- نادرة ولكنها الأكثر خطورة.
- **تشمل:** الخثار الصمي، التهاب الوريد الخثري وارتفاع ضغط الدم وزيادة معدل حدوث احتشاء العضلة القلبية والخثار الدماغي والإكليلي.
- إن هذه التأثيرات الجانبية **أكثر شيوعاً بين النساء المدخنات واللواتي تزيد أعمارهن عن 35 سنة**، على الرغم أنها قد تؤثر على النساء بأي عمر.

3. تأثيرات استقلابية:

- يعد كسب الوزن شائعاً عند النساء اللواتي يتناولن مشتقات **النورتستوسترون** Nortestosterone.

4. شحميات المصل:

- يسبب الاستروجين زيادة في HDL وتناقصاً في LDL (تأثير مرغوب)، بينما يمتلك البرجستيرون تأثيراً معاكساً.
- يُلاحظ أن النورجسترون Norgestrel (وهو بروجستين فعال) يسبب زيادة أكبر في نسبة LDL/HDL.

لذلك تُعدّ مستحضرات الاستروجين هي الأفضل عند المريضات المصابات بارتفاع كولستيرول المصل.

مضادات الاستطباب

تُعدّ موانع الحمل الفموية **ممنوعة الاستعمال في حال:**

- (1) وجود مرض دماغي وعائي ومرض خثاري صمي.
- (2) وجود تنشؤات معتمدة على الاستروجين.
- (3) مرض كبدي.
- (4) عند النساء المدخنات بعمر أكبر من 35 سنة .

- تُنقص موانع الحمل الفموية وقوع سرطان بطانة الرحم وسرطان المبيض.

والآن نتابع معكم بموضوع آخر هو الهرمونات الذكرية..

الأندروجينات Androgens

❖ الأندروجينات: هي مجموعة من الستيروئيدات التي تمتلك تأثيرات إبتنائية و/أو تذكيرية (مولدة للذكورة) عند كل من الذكور والإناث.

❖ يُقصد بالفعالية الإبتنائية تعزيز الاستقلاب البنّاء في الجسم، والفعالية التذكيرية هي الفعالية المسؤولة عن الوظيفة الجنسية وظهور الصفات الجنسية.

❖ يُعدّ التستوستيرون Testosterone الأندروجين الأكثر شيوعاً عند الإنسان.

❖ يتركّب التستوستيرون في:

- خلايا لايدغ في الخصيتين.
- وبكميات قليلة في خلايا المبيض عند الإناث.
- ومن قبل غدة الكظر (القشر) في الجنسين.

❖ تفرز أحياناً أندروجينات أخرى من الخصيتين تشمل:

- α -5 ديهيدروتستوستيرون (DHT).
- الأندروستييديون.
- الديهيدرو إيبي أندروستيرون (DHEA) بكميات قليلة.

❖ يُضبط إفراز التستوستيرون عند الذكور البالغين من قبل خلايا لايدغ من قبل GnRH الوطائي الذي ينبّه النخامى الأمامية على إفراز FSH و LH.

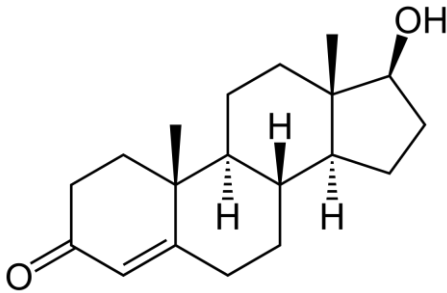
❖ يُنبه LH تكون الستيروئيدات من خلايا لايدغ، بينما يُعدّ FSH ضرورياً لتكون النطاف.

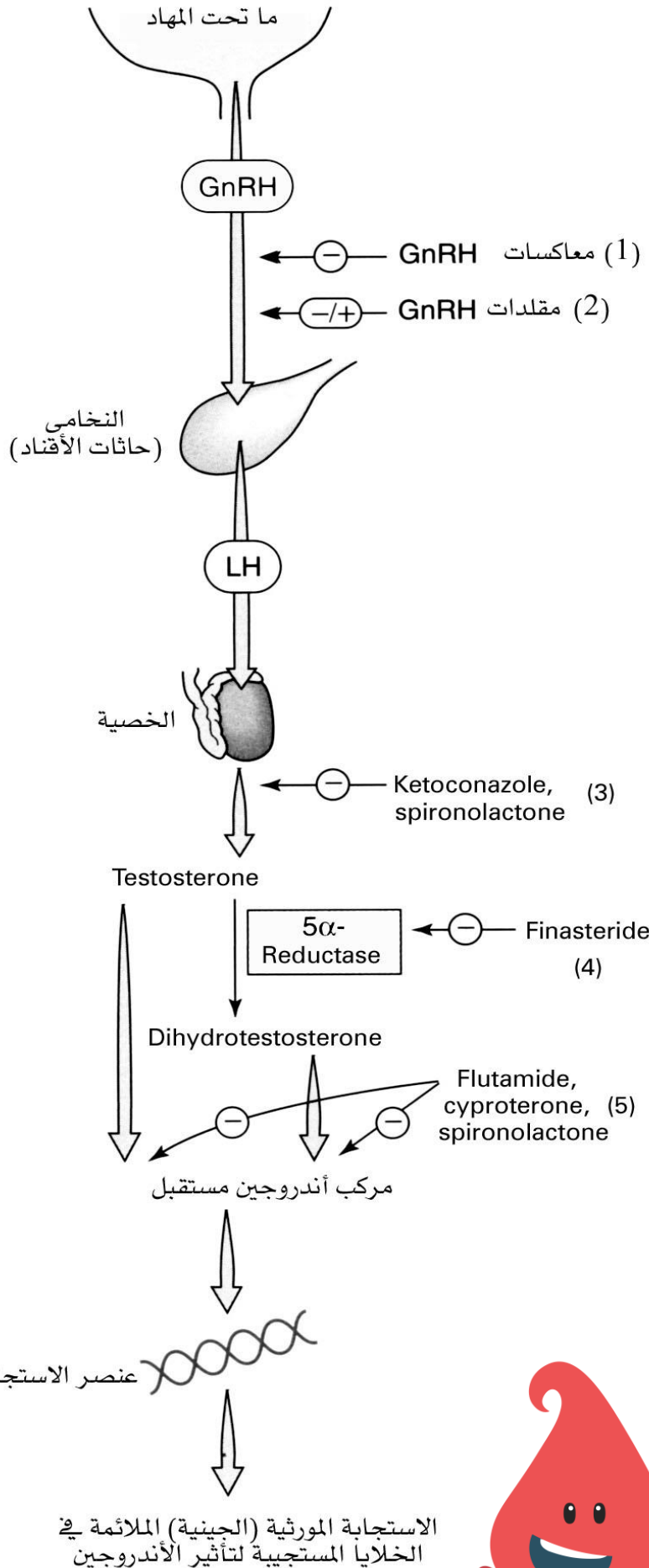
❖ يُثبّط الـ Testosterone أو مستقبله الفعال DHT، إنتاج FSH و LH بالتثبيط الراجع، وبذلك فهو يُنظم إنتاج الـ Testosterone.

- إنّ التعديلات في بنية الأندروجين صُمّمت لتعديل ذوبانيته وحساسيته للإنزيمات (مما يطيل العمر النصفى للهرمون)، وفصل التأثيرات الإبتنائية عن الأندروجينية.

تُعدّ الأندروجينات ضرورية من أجل:

- النضج الطبيعي عند الذكور.
- إنتاج النطاف.
- زيادة اصطناع البروتينات العضلية والهيموغلوبين.
- نقص الارتشاف العظمي.

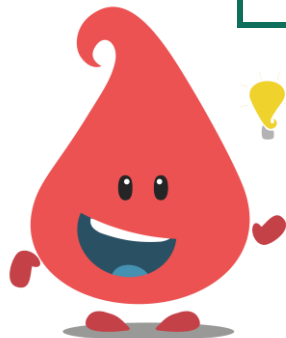




صورة توضح تنظيم إنتاج
الإندروجينات..

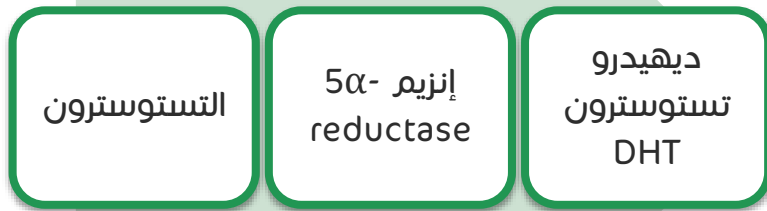
إنزيم الأروماتاز Aromatase:
(سيمر معنا لاحقاً)

- هو مخلقة هرمون
الاستروجين (الاستروجين
سينثاز Estrogen
Synthase).
- وهو إنزيم موجود في
الخلايا المنتجة للاستروجين
في المبيض
والمشيمة، والخصيتين،
وفي الخلايا
الدهنية، وأنسجة الدماغ.
- يعمل على تحويل
هرمونات الأندروجين
(التستوسترون) إلى
إستروجين.



آلية تأثير الأندروجينات

- ✓ يرتبط الأندروجين بشكل مشابه للاستروجينات والبروجستينات، بمستقبلات نووية نوعية في الخلية المستهدفة.
- ✓ على الرغم من أن التستوسترون Testosterone نفسه يعدّ لجيناً فعالاً Ligand في العضلات والكبد، فإنه يجب أن يُستقلب إلى مشتقات مثل ديهيدروتستسترون DHT في الأنسجة الأخرى ليكون فعالاً ويُعطي تأثيراته.
- ✓ فمثلاً بعد انتشار التستوسترون إلى خلايا البروستات والحوصلات المنوية والبربخ والجلد، يتحوّل بتوسط أنزيم 5α-Reductase إلى ديهيدروتستسترون DHT، الذي يرتبط مع المستقبل.
- ✓ يتحوّل التستوسترون Testosterone في الدماغ والكبد والنسيج الشحمي إلى الاستراديول بواسطة السيوكروم P450 أروماتاز.



في البروستات والحوصلات المنوية والبربخ والجلد



في الدماغ والكبد والنسيج الشحمي

- ✓ يرتبط معقد (هرمون - مستقبل) مع الـ DNA وينبّه تركيب RNA نوعية وبروتينات.

إنّ مشابهاً التستوستون Testosterone التي لا تستطيع التحول إلى DHT، تتميز بتأثيرات أقل على جهاز الإنجاب بالمقارنة مع العضلات الهيكلية. أي أنّ DHT له تأثيرات أكبر على جهاز الإنجاب، والتستوسترون له تأثيرات أكبر على العضلات الهيكلية.

الاستعمالات السريرية للأندروجينات

1. التأثيرات الأندروجينية:

- تستعمل الأندروجينات عند الذكور في حال عدم كفاية إفراز الأندروجين.
- إن قصور الغدد التناسلية قد يكون ناتجاً عن خلل وظيفي في الخصية (قصور أولي) أو قصور النخامي أو الوطاء (قصور ثانوي).
- تتطلب كلتا الحالتين المعالجة بالأندروجينات.

2. التأثيرات الإبتنائية:

يمكن أن تستعمل الستيروئيدات الابتنائية لـ:

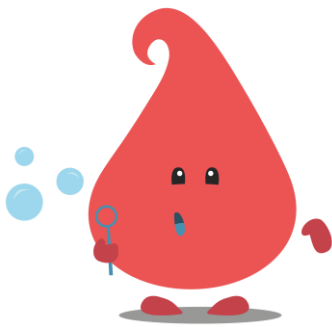
- معالجة تخلخل العظام الشيخي والحروق الوخيمة.
- تسريع الشفاء بعد الجراحة أو الأمراض المضعفة المزمنة، حيث يعزز عمليات البناء في الجسم.
- معاكسة التأثيرات التقويفية للهرمونات القشرية الكظرية.

3. النمو¹⁷:

- تستعمل الأندروجينات مشتركة مع هرمون النمو لتعزيز النمو الهيكلي عند الأطفال المصابين بقزامة نخامية (قصور نخامي) قبل البلوغ.

4. انتباز بطانة الرحم Endometriosis:

- **الدانازول Danazol**: هو أندروجين خفيف يستعمل لمعالجة انتباز بطانة الرحم.
- وهو يُثبّط تحرر FSH و LH ولكنه لا يؤثر على الأروماتاز.
- من التأثيرات الجانبية للدانازول:



- كسب الوزن.
- العدّ (حب الشباب).
- نقص حجم الثدي.
- ازدياد عمق (خشونة) الصوت.
- ازدياد الشبق الجنسي Libido (الشهوة الجنسية) وازدياد نمو الأشعار.
- تبين أن الدانازول Danazol يكبت أحياناً وظيفة الكظر.

¹⁷ لأن الأندروجينات هرمونات ابتنائية..

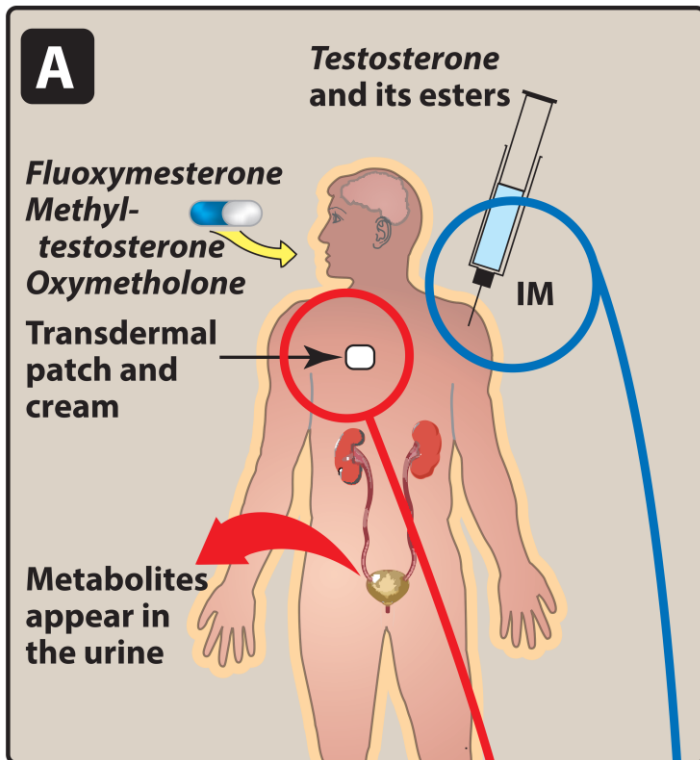
5. استعمالات غير مُصادق عليها:

- استعملت الأندروجينات الستيرويدية لزيادة كتلة الجسم وقوة العضلات والاندفاع عند الرياضيين (بناء الأجسام).
- أثارت بعض المطبوعات الشعبية أن DHEA (طليعة التستوستيرون والإستروجين) هو هرمون مضاد للشيخوخة بالإضافة إلى أنه يعزز الإنجاز، لذلك فقد تم إساءة استعمال هذا الدواء.
- لا توجد دلائل على أنه يبطئ الشيخوخة، ولكنه يحسن الإنجاز بجرعاته العلاجية.

الحراك الدوائية للأندروجينات

التستوسترون Testosterone

- ♣ عامل غير فعال بالطريق الفموي بسبب تعطله بالاستقلاب بالعبور الكبدي الأولي.
- ♣ يُمتص التستوسترون Testosterone بسرعة، ويُستقلب إلى مركبات عاطلة (نسبياً أو بشكل كامل)، تُطرح في البول والبراز.
- ♣ يُعطى التستوسترون Testosterone وإستراته **حقناً عضلياً**، مثل:
 - سيبيونات التستوسترون Testosterone Cypionate.
 - إينانثات التستوسترون Testosterone Enanthate.
- ♣ تتوافر أيضاً لصاقات عبر الأدمة، وهلام للتطبيق الموضعي، وأقراص فموية.
- ♣ تكون الفعالية الإبتنائية مشابهةً للفعالية الأندروجينية (1/1).



لاحظ في الصورة السابقة ما يلي..
يُعطى التستوسترون وإستراته بشكل عضلي..
يُعطى الفلووكسي ميسيريون (أحد مشتقات التستوسترون) بالطريق الفموي..
تُطرح عن طريق البول..

مشتقات التستوستيرون

- ♣ تملك العوامل الأخرى مثل الفلوكسي ميسترون Fluoxymesterone عمراً نصفياً أطول من الأندروجينات الطبيعية.
- ♣ يُعدّ الفلوكسي ميسترون Fluoxymesterone فعالاً بالطريق الفموي وتكون الفعالية الأندروجينية أقل من الفعالية الابتنائية ($1/2$).
- ♣ الأوكساندرولول Oxandrolone هو مشتق آخر للتستوسترون Testosterone، فعال بالطريق الفموي، مع فعالية إبتنائية أكبر بـ (3-13) مرة من فعالية التستوستيرون.

التأثيرات الجانبية للأندروجينات

1. عند الإناث:

- ✓ تسبب الأندروجينات التذكير Masculinization عند الإناث، مع العدّ ونمو شعر الوجه، وعمق الصوت، الصلع من النمط الذكوري وتطور مفرط في العضلات.
- ✓ قد يحدث أيضاً عدم انتظام الحيض.
- ✓ يجب عدم استعمال التستوسترون Testosterone عند الحامل بسبب احتمال الترجيل Virilization عند الأجنة الإناث.

2. عند الذكور:

- ✓ يمكن لزيادة إفراز الأندروجينات أن تسبب القُساخ (بقاء الإنعاض Priapism)، والعنانة ونقص استحداث النطاف، والتثدي.
- ✓ قد تنبّه الأندروجينات أيضاً نمواً في البروستات.

3. عند الأطفال:

- ✓ قد تسبب الأندروجينات شذوذاً في النضج الجنسي، مع اضطرابات في النمو ناتجة عن الإغلاق المبكر للصفائح المشاشية.

4. تأثيرات عامة:

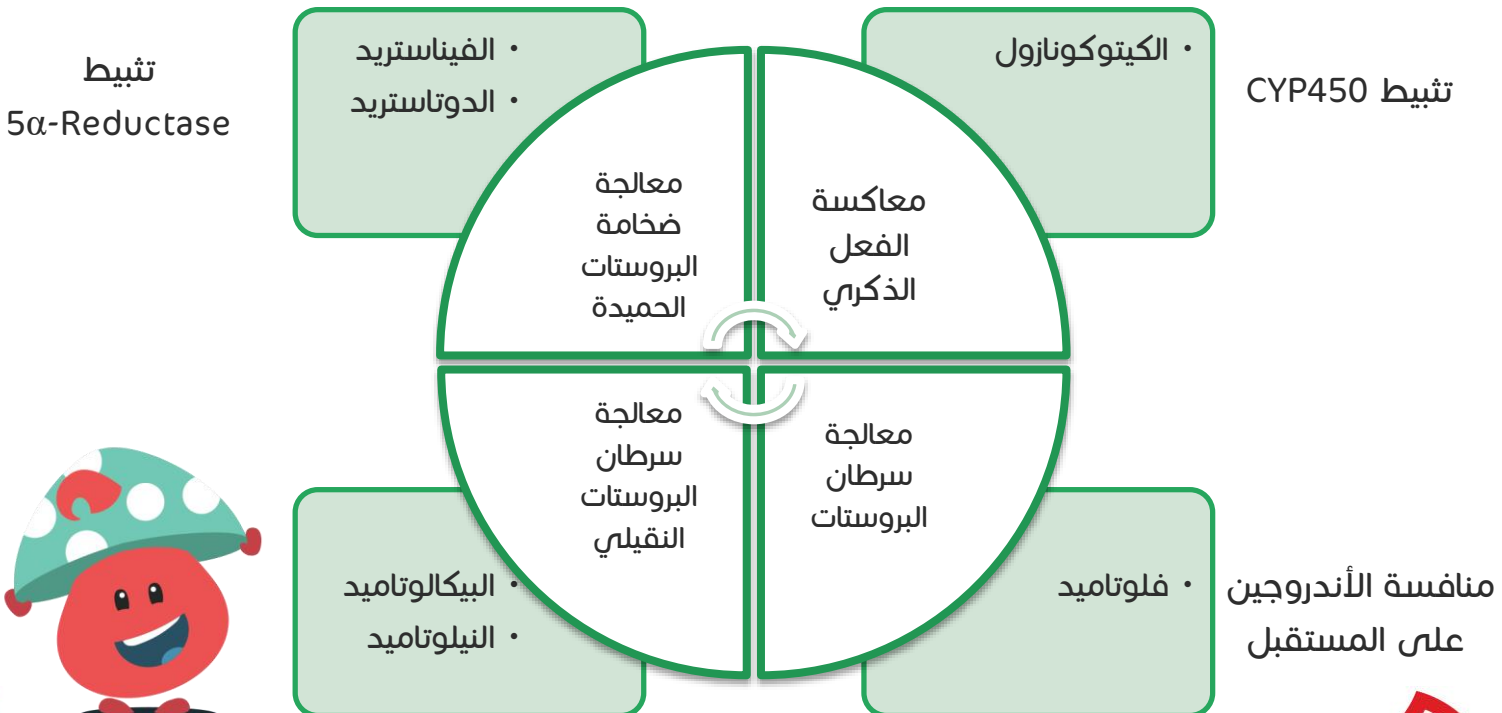
- ✓ تزيد الأندروجينات LDLc وتخفض HDLc (C=Concentration)، لذلك فهي قد تسبب زيادة في خطر حدوث أمراض القلب الإكليلية المبكرة.
- ✓ قد تسبب الأندروجينات أيضاً احتباساً للسوائل (وذمات).

5. عند الرياضيين:

- ✓ استعمال الستيروئيدات الابتنائية (مثل DHEA والناندرولون Nandrolone) من قبل الرياضيين قد تسبب إغلاقاً مبكراً للمشاشات في العظام الطويلة، الأمر الذي يوقف النمو.
- ✓ قد ينتج عن استعمال الجرعات العالية من قبل الشبان الرياضيين نقص في حجم الخصيتين وشذوذات كبدية، وزيادة العدوانية واضطرابات في المزاج.

مضادات الإندروجينات Anti-Androgens

- ⚠️ تعاكس مضادات الأندروجينات فعل الهرمون الذكري من خلال تداخلها بتركيب الأندروجينات أو حصر مستقبلاتها النوعية.
- ⚠️ مثلاً: الجرعات العالية من الكيتوكونازول Ketoconazole المضاد للفطور، تثبط العديد من الأنزيمات السيتوكرومية P450 التي تتدخل في تركيب الستيروئيدات.
- ⚠️ يُستعمل **الفيناستريد** Finasteride و**الدوتاستريد** Dutasteride لمعالجة ضخامة البروستات الحميدة، حيث يثبطان إنزيم 5α -Reductase، الأمر الذي ينتج عنه تناقص تشكل DHT في البروستات، مما يؤدي إلى إنقاص حجم البروستات.
- ⚠️ تعمل مضادات الأندروجينات **كالفلوتاميد** Flutamide كمثبطات تنافسية للأندروجين في الخلية المستهدفة، وهو يُستعمل لمعالجة سرطان البروستات عند الذكور.
- ⚠️ يمكن إعطاء **البيكالوتاميد** Bicalutamide و**النيلوتاميد** Nilutamide عن طريق الفم لمعالجة سرطان البروستات النقيلي.



📌 جدول عرضه الدكتور وهو يختصر أهم الهرمونات الجنسية ومشتقاتها...

الأدوية الرئيسية	اسم المجموعة	
Estradiol Estrone, Estriol	الطبيعية	الاستروجينات
Ethinyl estradiol Mestranol Diethylstilbesterol	التركيبية	
Tamoxifen Raloxifene	SERMs	
Clomiphene	مقلدات الاستروجين الجزئية	
Anastrozole Letrozole	مثبطات ال Aromatase	
Progesterone	الطبيعية	البروجسترونات
Norgestrel, medroxy-progestrone acetate, Norgestimate, Norethindrone Desogestrel	التركيبية	
Oxandrolone Stanozolol	الستروئيدات الـإبتنائية	
Flutamide Cyproterone Bicalutamide	مضادات الأندروجين المقلدة للمسقبل	مضادات الإندروجينات
Finasteride	مثبطات 5- α reductase	
Ketoconazole	مثبطات تركيب الأندروجين	

الخاتمة * _ *

ها نحنُ قد بلغنا أعتابَ النهاية.. وأعلننا الخلاص

طيفُ من الأفكارِ المتزاحمة وسيلُ من الخيالِ المتدافق، هو الوقتُ قد أزفُ لننشرَ حروفنا الأخيرة ونرفعَ الأقلام بعدَ أنْ خَطَّتْ في سبيلِ أنْ تسقيَ نفوساً غُضَّة، وتَسْكُبَ للظمانِ ماءً يروي صَحَارَى العقلِ لتُزهرَ ثماراً تَعْبُقُ برائحةِ العلمِ.

عَلَّمْنَا وَفَقْنَا أَنْ نَكُونَ قَدْ أَحْسَنَّا السَّقَايَةَ، وَأَحْسَنَّا اسْتِنْبَاتَ حُقُولِ عَقُولِكُمْ لِنُصِيرَهَا رَوْضَةً غَنَاءَ
تَسْكُبُ رَحِيقَ عِلْمِهَا وَشَغَفِهَا فِي قَلْبِ كُلِّ مَارٍّ فِي رِبْوَعِهَا..

وَأِنْ لَمْ نُوفِّقْ بِالصُّورَةِ الْمُثَلَّى فَإِنَّ الْمَوْلَى يَشْهَدُ فِينَا صَدَقَ النُّفُوسُ وَ عَزِيمَةُ الْوُصُولِ..
بِلُغَتِكَ بَابَ الْخَتَامِ هَذَا وَأَنْتَ تَقْرَأُ هَذِهِ السُّطُورَ، يُسَايِرُ بَحْرَ أَفْكَارِكَ الْمَتَابَعَةَ الْكَثِيرُ مِنَ
الشُّكُوفِ.. الْكَثِيرُ مِنَ التَّعَبِ وَالْكَثِيرُ مِنَ مَشَقَّةِ الطَّرِيقِ، بَيْنَ دَوَاءٍ هَذَا وَدَوَاءٍ هُنَاكَ تَضِيعُ مِنْكَ
الْكَثِيرُ مِنَ الْمَعَانِي، لَتَهْرُبَ بَعِيداً وَتَطْرُقَ الْأَبْوَابَ الْوَاحِدَ تَلُو الْآخِرَ، بَاباً تَفْتَحُهُ لِتَجِدَ خَلْفَهُ بَاباً آخَرَ
"يَا لَهِ كَمْ بَاباً يَفْصِلُنِي عَنْ نَفْسِي! كَمْ بَاباً يَفْصِلُنِي عَنْ صَفَاءِ رُوحِي!!"
وَأَنْتَ تَرَدَّدُ تِلْكَ الْكَلِمَاتِ جَائِئاً عَلَى رَكْبَتَيْكَ مُتَأَمِّلاً مَا اقْتَرَفْتَهُ يَدَاكَ لَتَعِيشَ هَذَا التَّعَبَ كُلَّهُ.. أُرِيدُ
مِنْكَ فِي اللَّحْظَةِ ذَاتِهَا أَنْ تُسْتَذَكَّرَ مَقْدَارَ مَا كَابَدْتَهُ الْبَشَرِيَّةُ مِنْ عَنَاءِ مُوَاجَهَةِ الْمَوْتِ وَفَقْدَانِهَا
الْكَثِيرُ مِنَ الْأَحْبَاءِ نَتِيجَةً لَأَمْرَاضٍ بَاتَتْ الْآنَ لَا تَسَبِّبُ خَطَرَ الْمَوْتِ نَهَائِيًّا؟
أُرِيدُ أَنْ يَتَرَاءَى إِلَيْكَ مَعَانَاةُ النُّفُوسِ الَّتِي امْتَحَنَهَا اللَّهُ فِي صَحَّتِهَا بِمَرَضٍ مَا، لَكِنَّ الْعِلْمَ أَوْجَدَ
لَهَا دَوَاءً شَافِيًّا؟ أَوْ أَقْلَهُ دَوَاءً يَخَفِّفُ لَوْعَةَ الْأَلَمِ!

تَخَيَّلْ أَنَّكَ الْآنَ قَدْ أَصْبَحْتَ جِزْءاً لَا يَتَجَزَأُ مِنْ هَذِهِ الْمَنْظُومَةِ الْعَظِيمَةِ، أَنْ تَكُونَ الْيَدُ الَّتِي
اسْتَوْدَعَهَا اللَّهُ وَبَثَّ فِيهَا شَيْئاً مِنْ قُدْرَتِهِ، أَنْ تَعْطِيَ الدَّوَاءَ وَأَنْ تَكُونَهُ أَيْضاً
الْمَرَضُ مَا هُوَ إِلَّا امْتِحَانُ الْمَوْلَى فِي عِبْدِهِ، الْمَوْتُ عَلَيْنَا حَقٌّ لَكِنَّ اللَّهَ زَرَعَ فِينَا عَقُولاً وَضَاءَةً،
نَفُوساً تَفَكَّرُ وَتَحْتَسِبُ، وَ إِرَادَةً تَرْنُو لِلْبَقَاءِ وَحُبَّ الْحَيَاةِ مَهْمَا اسْتَطَعْنَا إِلَيْهَا سَبِيلًا..
تَذَكَّرْ أَنَّكَ حَبْلُ الْأَمَانِ الَّذِي سَيَتَعَلَّقُ بِهِ الْمَرِيضُ بَعْدَ اللَّهِ، وَأَنَّكَ رَزَقٌ مِنَ اللَّهِ لِعَبْدِهِ، انْتَدَبَكَ فِي
أَرْضِهِ لَتَبْتُ فِي النُّفُوسِ حُبَّ الْحَيَاةِ وَتَزَرَّعَ فِيهَا بِذُورَ الصَّحَّةِ وَالْعَافِيَةِ.
قَبْلَ خُمُولِ الْعَزِيمَةِ تَذَكَّرْ أَنَّكَ الْأَمَلُ..
قَبْلَ التَّرَاجُعِ تَذَكَّرْ أَنَّكَ رُوحُ الْعَافِيَةِ فِي هَذِهِ الْأَرْضِ..
قَبْلَ إِحْسَاسِكَ بِمَشَقَّةِ الطَّرِيقِ، تَذَكَّرْ رَوْعَةَ الْوُصُولِ..
قَبْلَ انْطِفَاءِ النَّفْسِ، تَذَكَّرْ نَفُوساً لَا يَعْلَمُ انْطِفَاءَهَا سِوَى اللَّهِ!
قَبْلَ ذُبُولِكَ فِي خَرِيفِ أَفْكَارِكَ، تَذَكَّرْ أَنَّكَ تُوَهِّجُ رِبْعَ الْقُلُوبِ..
وَقَبْلَ سُؤَالِكَ لِنَفْسِكَ عَنْ سَبَبِ تَحْمِلِكَ، تَذَكَّرْ أَنَّكَ السَّكَنُ وَالسَّكِينَةُ لِأَرْوَاحٍ لِلزَّالَتِ تَحْمِلُ أَلْمَهَا
رُغْمَ اسْتِحَالَتِهِ!

كَانَ فَصْلاً اسْتِثْنَائِيًّا بِجَمِيعِ تَفَاصِيلِهِ، خُضْنَا مَشَاعَرَ كَثِيرَةً، أَتَعَبْنَا أَمْ آلَمْنَا لَا يَهْمُ! الْمَهْمُ أَنَّهَا
شَدَّبَتْ نَفُوسَنَا وَصَقَلَتْهَا، جَعَلْنَا نُدْرِكُ عَظَمَةَ خَلْقِنَا وَ إِمْكَانِيَّةَ عَقُولِنَا وَجَعَلْنَا نَعْيَ مَدَى أَهْمِيَّةِ
مُحَافَظَتِنَا عَلَى تَوَازُنِنَا وَ إِيْمَانِنَا لِنَكُونَ قَادِرِينَ فَعَلًا عَلَى تَحْمِيلِ هَذِهِ الرِّسَالَةِ الْعَظِيمَةِ الشَّاقَّةِ،
هَذِهِ الرِّسَالَةِ الَّتِي سَنَصُونُهَا بِرُوحِنَا وَنَقْدِمُهَا قَنَدِيلاً يَضِيءُ عَتَمَةَ لَيَالِي النُّفُوسِ الْمَتْعَبَةِ.
نَدْعُوهُ عَزَّ وَجَلَّ أَنْ نَكُونَ جُنُوداً أَوْفِيَاءَ، نُدْرِكُ مَا نَفْعَلُ وَتُؤْمِنُ بِهِ جَوَارِحُنَا، فَإِنَّ مَا نَصْنَعُهُ الْيَوْمَ
مِنْ أَعْمَالٍ مَهْمَا بَدَتْ لَنَا صَغِيرَةً.. إِلَّا أَنَّهَا عَظِيمَةٌ عِنْدَمَا تَبْلُغُ عِنَانَ السَّمَاءِ.
دَامَتْ عَقُولُكُمْ نَبْعاً لَا يَجِفُّ وَ رَوْضَةً لَا تَذْبُلُ..